

**DER EINFLUSS VON AZAPROPAGON,
AZAPROPAGON + GAMAQUIL UND
AZAPROPAGON + PROPOXYPHEN AUF DIE
THROMBOPLASTINZEIT, DIE PARTIELLE
THROMBOPLASTINZEIT, DIE THROMBINZEIT UND
DIE RECALZIFIZIERUNGSZEIT BEI PATIENTEN
UNTER PERORALER ANTIKOAGULANTIEN-
DAUER-THERAPIE**

Michael Fasbender

1976

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor N. Zöllner

DER EINFLUSS VON AZAPROPAGON, AZAPROPAGON + GAMAQUIL UND
AZAPROPAGON + PROPOXYPHEN AUF DIE THROMBOPLASTINZEIT, DIE
PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT, DIE THROMBINZEIT UND DIE RE-
CALZIFIZIERUNGSZEIT BEI PATIENTEN UNTER PERORALER ANTIKOA-
GULANTIEN-DAUER-THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
MICHAEL FASBENDER
aus
ELZE / HAN.

1 9 7 5

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Goossens
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	9.3.1976



Meinem Vater

Herrn Professor Dr. N. Goossens danke ich für
die Überlassung des Themas und für die stete
freundliche Beratung bei der Durchführung die-
ser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A. <u>Allgemeiner Teil</u>	
1) Einleitung	1
2) Chemie und Applikationsformen	3
3) Pharmakologie (Stoffwechsel)	5
4) Wirkungsweise, Indikationen und Kontraindikationen	6
B. <u>Experimenteller Teil</u>	
I. Versuchsplan	10
II. Versuchsdurchführung:	12
1.) Thromboplastinzeit	13
2.) Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit	13
3.) Bestimmung der Thrombinzeit	14
4.) Bestimmung der Rekalzifizie- rungszeit	15
C. <u>Statistischer Teil</u>	
I. Auswertung der Daten:	15
Abweichung vom Versuchsplan	
1.) Ausfälle	15
2.) Anamnestiche Daten	16
3.) Einnahme und Medikation	16
II. Ergebnisse:	
1.) Ausfälle in Folge von Unverträglichkeiten, Nichteinnahme und Blutungen in den ersten 14 Tagen	18
2.) Blutungsneigungen	21
3.) Marcumarreduktion	21
4.) Meßwerte	34
5.) Nebenwirkungen der Testmedikation	43
(mit Ausnahme von Blutungen)	

D.	<u>Diskussion</u>	45
E.	<u>Zusammenfassung</u>	57
F.	<u>Literaturverzeichnis</u>	60
G.	<u>Lebenslauf</u>	65

A. Allgemeiner Teil

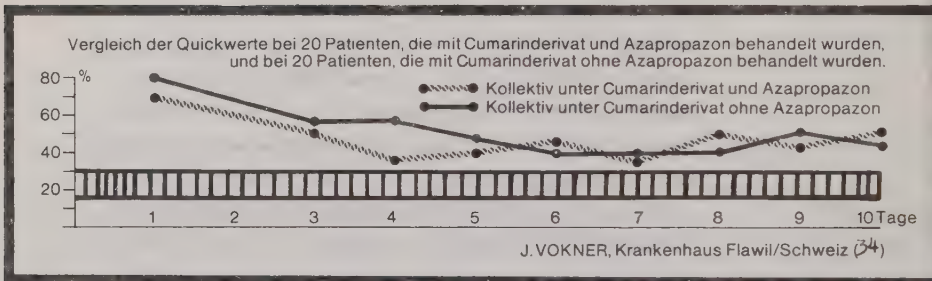
1.) Einleitung:

Mit der Zunahme der Erkrankungen aus dem arteriosklerotischen Formenkreis werden immer mehr Patienten unter eine Medikation von gerinnungshemmenden Mitteln gestellt, die häufig Dauertherapie für ihr Leben bedeutet. Im Rahmen der Langzeitantikoagulantientherapie muß der behandelnde Arzt stets eine Reihe von Faktoren beachten, die zu einer Toleranzänderung gegenüber dem verwendeten Pharmakon führen können. So untersuchte der holländische Thrombosedienst in Den Haag (25) die verschiedenen Ursachen von Blutungszwischenfällen unter Antikoagulantien und kam zu dem Ergebnis, daß etwa ein Drittel aller Blutungszwischenfälle auf der Einnahme von Medikamenten, die neben den gerinnungshemmenden Präparaten verordnet wurden, beruhen.

Bisher in der Literatur mitgeteilte Befunde, welchen Einfluß Azapropazon (Prolixan^R) auf die Blutgerinnung von Patienten ausübt, die unter Dauertherapie mit Cumarinderivaten stehen, zeigten wechselnde Ergebnisse, im Allgemeinen jedoch keine erheblichen Interferenzen.

So schreibt Kiesewetter (11): "Bei den über Wochen gehenden Prothrombinzeitkontrollen nach Quick konnte weder ein verstärkender noch ein verzögernder Einfluß von Azapropazon (Prolixan^R) auf die gerinnungshemmende Therapie mit Phenprocoumon (Marcumar^R) festgestellt werden."

J. Vokner faßt zusammen (34): "Bei Untersuchungen an 20 Patienten zeigte Azapropazon keinerlei Einfluß auf die gerinnungshemmende Therapie mit einem Cumarinderivat."



Original abgeändert:

Der therapeutische Bereich ist schraffiert dargestellt.

Die letzte Publikation muß u.a. darin kritisiert werden, daß die Medikation nur über 7 Tage lief und der sog. therapeutische Bereich außerdem nie erreicht wurde, weder mit noch ohne Azapropazon.

Trotz solcher Untersuchungsergebnisse wurde mitgeteilt, daß im weiteren Verlauf immer wieder Blutungskomplikationen bei Phenprocoumonmedikation und gleichzeitiger Azapropazontherapie auftauchten. Der Verdacht einer Potenzierung des Phenprocoumoneffektes konnte nicht zerstreut werden.

Die zunehmende Anwendung von Antikoagulantien gerade auch bei älteren Menschen, die an Angiopathien und außerdem vielleicht an Rheumatismus oder Arthritis leiden, kann bei kombinierter Anwendung mit Mitteln, die vielleicht eine Blutungsneigung hervorrufen, zu nachteiligen evtl. lebensgefährlichen Blutungszwischenfällen führen.

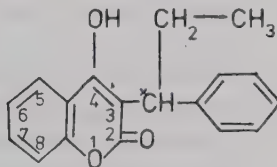
Ziel unserer Untersuchung war es deshalb, nochmals in einem kontrollierten prospektiven Blindversuch zu prüfen, welchen Einfluß Azapropazon bzw. Kombinationen mit Azapropazon auf die Blutgerinnung von Patienten ausüben, die unter Phenprocoumon Antikoagulantien-Dauertherapie stehen. Insbesondere war zu untersuchen, ob eine erhöhte Blutungsneigung durch Potenzierung des Phenprocoumon-Effektes hervorgerufen wird.

2.) Chemie und Applikationsformen:

Phenprocoumon:

Chemisch ist Phenprocoumon (Marcumar^R) das 3 - (1' phenyl-propyl) - 4 - hydroxycumarin mit folgender Strukturformel:

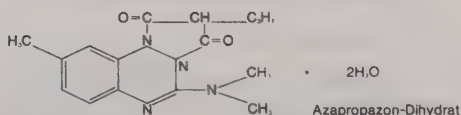
Phenprocoumon



Phenprocoumon ist optisch aktiv (asymmetrisches Atom hat in der Strukturformel einen Stern). Nach kurzer Zeit geht es aber in das optisch inaktive Razemat über, das in dem von uns verwendeten Präparat (Marcumar^R) vorliegt.

Azapropazon:

Der Wirkstoff des Prolixan^R, Azapropazon, ist ein Derivat des Benzotriazin. Es handelt sich um ein hochwirksames, nicht steroides Antirheumatikum - Antiphlogistikum. Azapropazon stellt chemisch das 3 - Dimethylamino - 7 - methyl - 1,2 - (n - propylmalonyl) - 1,2 - Dihydro - 1, 2, 4 - benzotriazindihydrat dar. Mit folgender Strukturformel:



Summenformel: $C_{16} H_{24} N_4 O_4$

Molekulargewicht: 336,40

Es handelt sich um ein hellgelbes, geruchloses, kristallines Pulver. Löslichkeit in Methanol, Isopropanol und in alkalisch reagierenden wässrigen Lösungen. Schmelzpunkt bei $233^{\circ} - 238^{\circ} C$ unter Zersetzung. Mit Basen bilden sich wasserlösliche Verbindungen.

Azapropazon (Prolixan^R) wird auf oralem Wege appliziert.

3.) Pharmakologie (Stoffwechsel):

Phenprocoumon:

Phenprocoumon wird aus dem Verdauungstrakt quantitativ resorbiert (2, 3). Die Halbwertszeit dieses Pharmakons im Plasma beträgt 6-7 Tage (136-160 Stunden) (3 1).

99 % Phenprocoumon sind im Plasma an Proteine gebunden. Sein Verteilungsvolumen beträgt 21,5 % des Körpergewichtes (31). Über Exkretions- und Stoffwechselprodukte liegen keine systematischen Veröffentlichungen vor (13). Aus einer Studie mit radioaktiven Phenprocoumon geht jedoch hervor, daß ein beträchtlicher Teil des metabolisierten Pharmakons über die Nieren ausgeschieden wird (6).

Azapropazon:

Azapropazon wird ebenfalls aus dem Verdauungstrakt quantitativ resorbiert. Pharmakokinetische Studien am Menschen zeigen, daß in Azapropazon eine Substanz vorliegt, die sich stoffwechselfähig von anderen nicht steroiden Antiphlogistika, vor allem von Phenylbutazon, eindeutig unterscheidet. Phenylbutazon hat eine längere Verweildauer im Blut (Halbwertszeit 72 Stunden) und wird kaum über die Nieren ausgeschieden, sondern in hohem Maße metabolisiert.

Humanserum weist eine große Affinität und Bindungskapazität für Azapropazon auf. Azapropazon erreicht bei oraler Applikation in 4 Stunden einen maximalen Blutspiegel und wird innerhalb von 72 Stunden zu 61 % unverändert im Harn ausgeschieden.

Die durchschnittliche Halbwertszeit von Azapropazon im Serum liegt bei 8,5 Stunden.

4.) Wirkungsweise, Indikationen und
Kontraindikationen:

Phenprocoumon:

Phenprocoumon ist ein Vitamin-K-Antagonist. Es besitzt eine Affinität zu dem Apoenzym, dessen Coenzym Vitamin K ist. Zwischen Vitamin K und den Cumarinderivaten besteht eine Konkurrenz um das Apoenzym; die Cumarin-Apoenzym-Verbindung ist aber biologisch unwirksam, so daß keine Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, welche die Faktoren II, VII, IX und X sind (19, 16, 10), synthetisiert werden können. Faktor IX gehört ausschließlich dem sog. "intrinsic system", Faktor VII ausschließlich dem sog. "extrinsic system" und die Faktoren II und X diesen beiden Systemen der Blutgerinnung an. Die Hemmung dieser Synthese ist sehr spezifisch, denn andere Leberfunktionen werden nicht bzw. kaum beeinträchtigt (14, 5). Aus dem Wirkungsmechanismus der Cumarinderivate ergibt sich, daß sie nur in vivo, nicht dagegen wie Citrat und Heparin auch in vitro wirksam sind (14). Außerdem erklärt der Mechanismus den langen Wirkungseintritt: Die im strömenden Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren müssen erst im Laufe von 1 bis 2 Tagen in Abhängigkeit von ihrer Halbwertszeit verschwinden, ehe sich der mangelnde Nachschub aus der Leber durch eine Senkung der Gerinnungsfaktoren im Blut bemerkbar macht. Wird die Zufuhr dieser Substanzen unterbrochen, so beginnt die Leber wieder Gerinnungsfaktoren zu synthetisieren. Die Blutgerinnung wird im Laufe von ca. 7 - 8 Tagen normalisiert (14).

Bei Überdosis von Cumarinderivaten kann die Synthese der Gerinnungsfaktoren durch Gabe großer Mengen Vitamin K₁ (Konakion^R) schneller aktiviert werden.

Als wichtigste Indikationen der direkten wie indirekten Antikoagulantien gelten nach Koller (12, 29, 32, 35, 36) in Stichworten:

- 1.) Venenthrombosen nach Lungenembolien
- 2.) Kardiale Thrombosen und davon ausgehende Embolien
- 3.) Coronarthrombosen (Akute und chronische Phase)
- 4.) Periphere arterielle obliterierende Angiopathien
- 5.) Cerebrale Thromboembolien.

Die Kontraindikationen sind nach Goossens: (7)

- 1.) Hämorrhagische Diathese
- 2.) Schwere Erkrankungen der Leber und der Nieren (Ausscheidungsinsuffizienz)
- 3.) Ulzera des Magen - Darmes
- 4.) Hypertonie über 200/110 mm Hg
- 5.) Cavernöse Lungentuberkulose
- 6.) Zustände nach kurz zurückliegenden Operationen am Zentralnervensystem und nach Operationen, die erfahrungsgemäß zu schwer stillbaren Nachblutungen führen können, wie z.B. nach Prostataektomie
- 7.) Gravität zumindest für Cumarine
- 8.) Leukosen und Kachexie
- 9.) Fehlende Kenntnisse und Erfahrung in der Anwendung der Antikoagulantien und fehlende Möglichkeit der Kontrolle
- 10.) Bei ambulanter Behandlung noch:
mangelnde Intelligenz beim Patienten.

Azapropazon:

Azapropazon ist eine neu entwickelte nichthormonale, entzündungshemmende Substanz. Azapropazon bekämpft die Entzündung am Ort der Entstehung, zum Teil durch die Stabilisierung von Lysosomen, Albuminen und Globulinen.

Seine antiphlogistische Wirkung erfolgt unabhängig vom Hypophysen-Nebennieren-System, das nicht beeinflußt wird. Da Azapropazon die Entzündung stark hemmt, stellt seine analgetische Potenz keine Maskierung des rheumatischen Geschehens dar, sondern ist sinnvolle Ergänzung. Im Bradykintest liegt Azapropazon an der Spitze aller geprüften Antiphlogistika. Kinine werden als schmerzauslösende Faktoren im entzündlichen Geschehen angesehen.

Die Azapropazon herstellende Firma (+) empfiehlt für die Dauer der Behandlung mit Azapropazon bei Patienten, die bereits prophylaktisch Cumarinderivate einnehmen, häufiger den Quickwert zu bestimmen.

Als wichtigste Indikationen des Azapropazon gelten in Stichworten:

- 1.) rheumatoide Arthritis
- 2.) Spondylitis ankylosans (Bechterew)
- 3.) Periarthritis humeroscapularis
- 4.) Tendo-vaginitis, Bursitis
- 5.) Spondylosen, Spondylarthrosen
- 6.) Arthrosis deformans (Coxarthrosen, Gonarthrosen)
- 7.) Thrombophlebitis
- 8.) postoperative und posttraumatische Oedeme
- 9.) Adnexitis, Parametritis

Die Kontraindikation ist nach dem Hersteller: Akute Ulzera des Gastrointestinaltraktes.

(+) Hersteller: Firma Siegfried & Co., Zofingen.

Da bekannt ist, daß manche Tranquillizer bzw. Muskelrelaxantien einen günstigen therapeutischen Effekt allein oder in Kombinationen bei rheumatischen Erkrankungen haben, wurden noch die Substanzen Gamaquil (Gruppe B) und Propoxyphen (Gruppe C) als Kombinationspräparate angewandt.

Es stand zu hoffen, daß hierdurch eventuell eine Potenzierung der antirheumatischen Wirkung erreicht werden könnte.

Gleichzeitig war jedoch auch für die Kombinationspräparate zu prüfen, ob, und in welcher Richtung etwaige andere Nebenwirkungen auftreten. So könnte eine aktivierende oder hemmende Wirkung auf das Blutgerinnungssystem auftreten. Letzteres war nach den Vorberichten wahrscheinlicher. Die Dosierung der Grundsubstanz Azapropazon (Gruppe A) wurde daher in den Kombinationspräparaten reduziert.

Das reine Azapropazonpräparat (Gruppe A) enthielt 300 mg Azapropazon.

Die Kombinationspräparate enthielten:

Gruppe B: 200 mg Azapropazon + 200 mg Gamaquil

Gruppe C: 200 mg Azapropazon + 40 mg Propoxyphen

B. Experimenteller Teil

I.) Versuchsplan

Es wurden vier Versuchsgruppen zu je 12 Patienten getestet mit der Medikation:

1. Gruppe A: Azapropazon
2. Gruppe B: Azapropazon + Gamaquil
3. Gruppe C: Azapropazon + Propoxyphen
4. Gruppe D: Placebo

Als Versuchspersonen dienten Patienten, die mindestens drei Monate lang unter Marcumar Antikoagulantien-Dauertherapie standen.

Die Zuordnung der Patienten zu den Versuchsgruppen erfolgte streng zufällig nach einem vom Biometriker zuvor erstellten Zufalls-Code. Die Patienten traten in der Reihenfolge, in der sie zur Behandlung erschienen, in den Versuch ein und erhielten jeweils die ihnen durch den Zufalls-Code vorherbestimmte Behandlung. ⁺⁾

Zusätzliche Nebenmedikation

Pyrazol-Derivate, Antikoagulantien (außer Marcumar) oder auch Regelan, d.h. alle übrigen die Antikoagulantientherapie beeinflussenden Medikamente, waren nicht zugelassen. Nebenmedikationen, wie z.B. Herzkräftigungsmittel (Digitalis oder andere Glykoside) sind nur zugelassen, wenn sie regelmäßig eingenommen werden. Dies gilt auch für eine Reihe anderer Medikamente, wie Vitamine (außer Vitamin K₁), deren Einfluß auf die Antikoagulantien-

(+) Die Abpackung der Testmedikation nach dem Zufalls-Code erfolgte bei der Fa. Siegfried & Co., Zofingen, der wir für die Zurverfügungstellung der Präparate danken.

therapie vielleicht nicht eindeutig bekannt ist. Die Nebenmedikation wurde in den Versuchsprotokollen dokumentiert.

Von uns wurden die folgenden Variablen gemessen:

- (1) Thromboplastinzeit (PT, sec)
- (2) Partielle Thromboplastinzeit (PTT, sec)
- (3) Thrombinzeit (Thr., sec)
- (4) Recalzifizierungszeit (Rec, sec)

Im Rahmen dieser größer angelegten Studie wurden von anderen Untersuchern noch die folgenden Parameter gemessen:

- (5) Fibrinogen (Fibr., mg)
- (6) Thrombozyten (Zahl, T.zyt. Zahl)
- (7) Plättchen-Aggregations-Test (PAT)
- (8) Plättchen-Adhäsionsindex (PAI)
- (9) Saugglockentest (SAUG, Petechienzahl)
- (10) Urinsediment (ERY, Erythrozyten)
- (11) Spontanfibrinolyse (S.lyse)
- (12) Standardpapierfibrinolyse (SFP-Ly)
- (13) Thrombelastogramm (Reaktionszeit, r min)
- (14) Thrombelastogramm (maximale Amplitude, ma)
- (15) Blutdruck systolisch, diastolisch

Die Prüfer erhielten die Test-Medikation in Behältern, auf denen eine fortlaufende Nummer vermerkt wurde. Die verschiedenen Testmedikationen waren z.T. äußerlich unterscheidbar, der Versuch war dadurch leider nicht doppelblind.

Für jeden Patienten-Versuch waren 6 Wochen vorgesehen mit insgesamt 4 Meßzeitpunkten:

- (1) Vor Medikationsbeginn (Vorperiode)

- (2) 2 Wochen nach Medikationsbeginn
- (3) 4 Wochen nach Medikationsbeginn
- (4) 6 Wochen nach Medikationsbeginn
(Auslassversuch)

Die Testmedikation wurde demnach in den ersten vier Wochen des Versuchs gegeben.

Dosierungsschema

Viermal täglich 1 Dragee der jeweiligen Substanz bzw.
Substanz-Kombination:

morgens	1 Dragee
mittags	1 Dragee
abends	2 Dragees

1 Dragee entspricht einer Einzeldosis von 300 mg Azapropazon bzw. 200 mg Azapropazon + 200 mg Gamaquil bzw. 200 mg Azapropazon + 40 mg Propoxyphen.

Aufschrift auf dem Medikamenten-Behälter

Jeder Patient erhält 120 Dragees in einer Flasche mit dem Etikett z.B.:

Patient Nr. 5

morgens	1 Dragee
mittags	1 Dragee
abends	2 Dragees

II.) Versuchsdurchführung

Die Blutabnahmen wurden immer vom selben Untersucher mit 20 ml Plastikspritzen blasenfrei aus der Cubitalvene vorgenommen. Die Patienten fanden sich dazu jeweils zur

gleichen Tageszeit in der Klinik ein. Das Blut wurde sofort nach Abnahme bei 3.000 U/min fünf Minuten zentrifugiert. Im Citratplasma (1 : 5) wurden folgende Parameter bestimmt:

1.) Thromboplastinzeit (PT, sec):

Nach der sog. Quick-Lehmann-Modifikation der Original-Quick-Methode (17, 23). Gewebsthromboplastin und Ca^{++} -Ionen werden in standardisierter Menge bei 37°C zu dem zu untersuchenden Citrat-Plasma gegeben. Verlängerungen werden durch Verminderung von Fibrinogen, besonders aber durch den Abfall von Faktor II, V, VII und X bedingt. Die Zeit vom Zusatz der Ca^{++} -Ionen bis zum Auftreten eines Gerinnsels bezeichnet man als Thromboplastinzeit (27). Sie wird angegeben in Prozent der Norm (abgelesen an einer Eichkurve, die durch Verdünnung eines Normalplasma hergestellt wurde). Als sog. therapeutisches Niveau wird in dieser Untersuchung ein Thromboplastinwert von 15 - 25 % angestrebt. Die Thromboplastinzeit eignet sich gut zur Überwachung der Therapie mit oralen Antikoagulantien vom Coumarin- oder Phenandiontyp, welche die Faktoren II, VII, IX und X senken. Heparin beeinflusst den Test. Eine Häophilie kann mit dem Quick-Test nicht erfaßt werden.

2.) Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT, sec) (22, 20, 15):

Ähnlich wie beim Quick-Test wird die Gerinnungszeit von Citratplasma nach Zusatz des sog. partiellen Thromboplastins gemessen.

Normalwerte: 40 - 60 Sekunden

Eine Verlängerung zeigt eine Gerinnungsstörung des In-

trinsic-Systems an (33).

Sie erfaßt die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren XII, XI, IX, VII, II, V und I pauschal. Es werden also auch alle mit dem Quick-Test erfaßbaren Faktoren mitbestimmt (18).

Durch die Bestimmung der PTT läßt sich ein Mangel an den Faktoren VIII und IX qualitativ und damit eine Hä-mophilie diagnostizieren (18, 20).

Cumarinderivate reduzieren alle Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (2). Dazu gehört auch Faktor IX, der mit dem Quick-Test nicht erfaßt wird.

3.) Bestimmung der Thrombinzeit (Thr., sec)

(1):

Thrombin wird bei 37° C im Überschuß zu dem zu untersuchenden Citratplasma gegeben. Der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts wird bestimmt.

Normalwerte: 17 - 22 sec

Verlängerungen der Zeit können durch Fibrinogenmangel oder durch Antithrombine bedingt sein wie z.B. Heparin oder Fibrinogenspaltprodukte. Der Test eignet sich besonders zur Kontrolle der Heparin- und fibrinolytischen Therapie.

4.) Bestimmung der Rekalzifizierungszeit (Rec, sec):

Die durch Natriumcitrat im Venenblut gebundenen Ca^{++} -Ionen werden durch Zugabe von Calciumchloridlösung wie-

der ersetzt (rekalzifiziert), womit die Gerinnung möglich ist. Gemessen wird die Zeit von der Zugabe der Calciumchloridlösung bis zur Gerinnung des gesamten Ansatzes.

Es handelt sich um einen globalen Test, der mit mäßiger Empfindlichkeit und erheblicher Streuung Störungen der Thrombozytenfunktion sowie des Intrinsic-Systems anzeigt.

Normalwerte: 1 min. 30 sec - 3 min.

Ein gut auf Antikoagulantien eingestellter Patient hat eine Rekalkifizierungszeit von ca. 4 min. (9). Zur Kontrolle der Antikoagulantien-Dauertherapie ist dieser Test jedoch nicht geeignet.

C. Statistischer Teil ⁺⁾

=====

I. Auswertung der Daten

Abweichungen vom Versuchsplan

1) Ausfälle

Einige Patienten sind vorzeitig aus dem Versuch ausgeschieden. Da das vorzeitige Ausscheiden in einigen Fällen mit dem Versuchsziel kollidierte, sind die Ausfälle in einer separaten Liste detailliert aufgeführt (Tabelle 1).

⁺⁾ Für die statistische Auswertung der Studie danken wir Herrn Dr. Volker W. Rahlfs, Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung, München.

Aus den Ausfällen selber sind gewisse Rückschlüsse über den Einfluß der Testmedikation zu entnehmen. Außerdem ist auch eine gewisse Verfälschung der späteren Datenanalyse zu erwarten, da die Ausfälle z.T. nicht nur in Folge einer Blutungsneigung auftraten, sondern auch Patienten als "Ausfälle" betrachtet wurden, die ihre Testmedikation nicht wie vorgeschrieben genommen hatten, oder aus anderen Gründen (z.B. Operation) ausfielen.

2) Anamnestische Angaben

Eine Übersicht über die anamnestischen Daten Geschlecht, Alter und Gewicht, sowie die zu Versuchsbeginn wöchentlich verabreichte Marcumar-Dosis gibt Tabelle 2. Man erkennt, daß die vier Versuchsgruppen recht gut vergleichbar sind.

3) Einnahme der Medikation

In einigen Fällen wurden Verstöße gegen die Einnahme der Testmedikation beobachtet. Diese Patienten sind mit Begründung für die Abweichung in der Tabelle 1 aufgeführt und - sofern sie schon in den ersten zwei Wochen ausfielen - dann von der weiteren Auswertung ausgeschlossen worden.

In einigen weiteren Fällen gab es weniger gravierende Abweichungen bezüglich der Test-Medikation. Bedenklich für die Interpretation der quantitativen Blut-Variablen sind jedoch Unregelmäßigkeiten in der Marcumar-Medikation. Verschiebungen der Gerinnungsparameter mußten, um die Patientenwerte im therapeutischen Bereich konstant zu halten, sofort durch Marcumar-Umdosierungen kompensiert werden.

Tabelle 1

AUSFÄLLE MIT BEGRÜNDUNG

Gruppe	Anzahl der Patienten	Ausfälle in den ersten 14 Tagen Nr.	Begründung	Ausfälle nach 2 Wochen	Begründung
Prolixan	10	27 32	Abbruch nach 3 Tagen Kopfweh, appetitlos Abbruch nach 12 Tagen Konaktion, Blutungen		
Prolixan + Gamaquil- Kombination	12	3 8 19	Abbruch nach 5 Tagen Unwohl, Gliederschm. Ausfall wg. Operation Abbruch nach 1 Tag Magenbeschwerden		
Prolixan Propoxyphen- Kombinat.	12	4 6 37	Abbruch nach 5 Tagen Magenbeschw., Schwind. nur Hälfte Tabl. eingen. Abbruch nach 14 Tagen Ulcus	28 31 41	Abbruch nach 19 Tagen schwerste Hämatoeme, Blutg. Abbruch nach 14 Tagen Magenschmerzen, Brechen, nach 24 Tagen selbst Marcumar abgesetzt
Placebo	8	-	-	-	-
Gesamt	42	8		3	

II. Ergebnisse

Der Effekt der Test-Medikation ist vor allem an vier Kriterien zu beobachten:

- (1) Ausfälle der Patienten während des Versuchs infolge von Blutungen
- (2) Patienten mit beobachteter Blutungsneigung
- (3) Reduzierung der Marcumar-Therapie (bzw. Testmedikation)
- (4) Veränderung der Meßwerte

Die Patienten, die schon in den ersten 14 Tagen ausfielen, werden lediglich in der Übersicht über die Ausfälle bzw. bei der Übersicht über Blutungsneigung erfaßt.

1. Ausfälle in Folge von Unverträglichkeiten, Nichteinnahme und Blutungen in den ersten 14 Tagen

Eine Übersicht über die Abbrüche ist in Tabelle 1 gegeben. Bemerkenswerterweise hat es in der Placebo-Gruppe keinen Abbruch gegeben.

In der Prolixan-Gruppe waren es 2 Fälle, in der Prolixan-Gamaquil-Gruppe 3 und in der Prolixan-Propoxyphen-Gruppe 3 Fälle, die in den ersten 14 Tagen ausfielen; in der Prolixan-Propoxyphen-Gruppe fielen danach noch 3 Patienten aus.

Die Abbrüche hängen jedoch nur zum Teil mit Blutungen zusammen und ein Unterschied zur Placebo-Gruppe im statistischen Sinn ist nicht festzustellen. Dafür sind die Gesamt-Häufigkeiten zu gering.

Tabelle II

VERTEILUNG VON GESCHLECHT, ALTER, GEWICHT UND WÖCHENTLICHER MARCUMAR - DOSIS ZU VERSUCHSBEGINN												
Behandlung	Anz. der Pat.	Geschlecht		Alter		Gewicht (kg)		wöchentliche Marcumar-Dosis (Tabl. .)				
		männl.	weibl.	Mittelwert	Streuhr.	Mittelwert	Streuhr.	1-2	3-4	5-6	7-9	über 9
Prolixan	8	8	0	60.63	45-79	73.38	65-87	0	1	6	1	0
Prolixan + Gamaquil Kombinat.	9	9	0	61.89	53-70	74.28	47-99	0	1	4	4	0
Prolixan + Propoxyphen Kombinat.	9	9	0	63.78	56-71	76.56	68-92	1	2	6	0	0
Placebo	8	8	0	56.88	28-71	78.69	65-97	0	4	3	0	1

Tabelle III

BLUTUNGSNEIGUNGEN				
Gruppe	Anzahl der Patienten	Tabl. Nr.	Blutungen	
Prolixan	10	20 32	In der 2. Medikationsper. mehrmals Nasenbluten Blutungen in Nase und Stuhl in der 1. Medikationsper.	
Prolixan + Gamaquil- kombinat.	12	14 35	Massives Nasenbluten in der Nachperiode mittlere Mikrohämaturie	
Prolixan + Propoxyphen- kombinat.		6 39 9 30 41 28	Massives Nasenbluten in der 2. Medikationsper. Blutungen b. Rasieren, nicht verheilt i. d. 1. Medikationsper. mittlere Mikrohämaturie mittlere Mikrohämaturie leichte Mikrohämaturie schwere Mikrohämaturie	
Placebo	8	-	-	

2. Blutungsneigung

Ereignisse des Versuchs, die mit einer Blutungsneigung zusammenhängen, sind in einer gesonderten Übersicht dargestellt (Tabelle 3). Als Blutungsneigung bewerteten wir spontanes Nasenbluten, blutigen Stuhl, stark verzögerte Gerinnung bei Kleinstverletzungen, leichte, mittlere und schwere Mikrohämaturien.

Leichte Mikrohämaturien, d.h. bis zu 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld wurden in dieser Arbeit nicht als Folge der Testmedikation angesehen, weil bei Dauerantikoagulantientherapie auch ohne Nebenmedikation solche häufig beobachtet werden.

3. Marcumar-Reduktion

Die Menge der Testmedikation sowie der Marcumar-Medikation während des Versuchszeitraumes wurde in Verbindung mit der Thromboplastinzeit für jeden Patienten graphisch dargestellt (Abbildungen 1 - 12). Wieder drängt sich der Eindruck auf, daß in den drei Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe wesentlich mehr geschieht. Diese Merkmale sind gleichzeitig jedoch durch statistische Verfahren kaum angemessen erfassbar. Für eine weitere Übersicht wurde einfach die Häufigkeit der Patienten ermittelt, bei denen in den ersten vier Wochen während der Zusatzmedikation die Marcumar-Dosis reduziert werden mußte.

ABBILDUNG 3

GRUPPE A : PROLIXAN
DOSIS : MARCUMAR + PROLIXAN

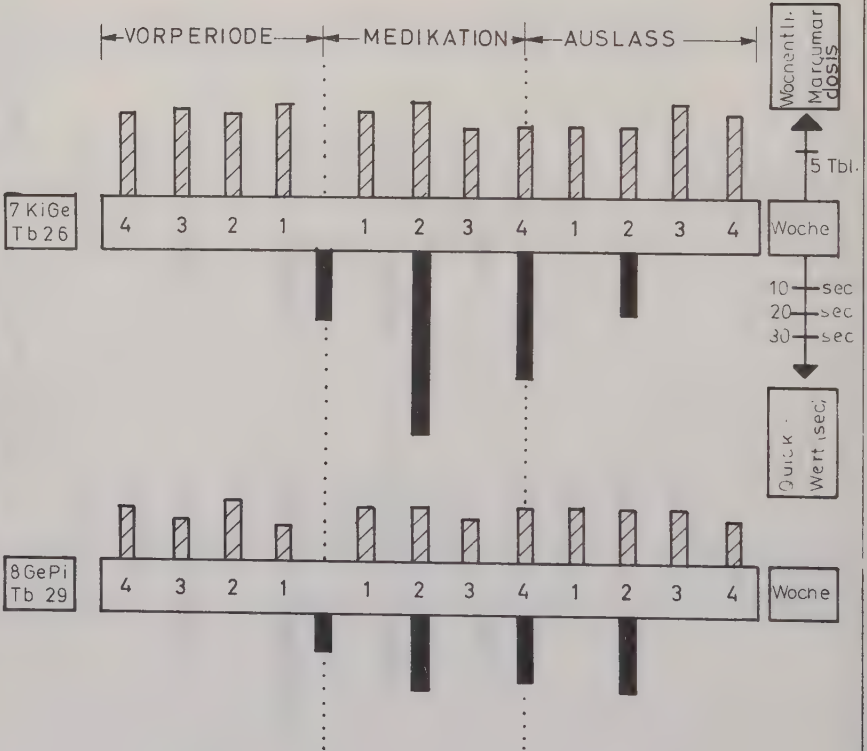
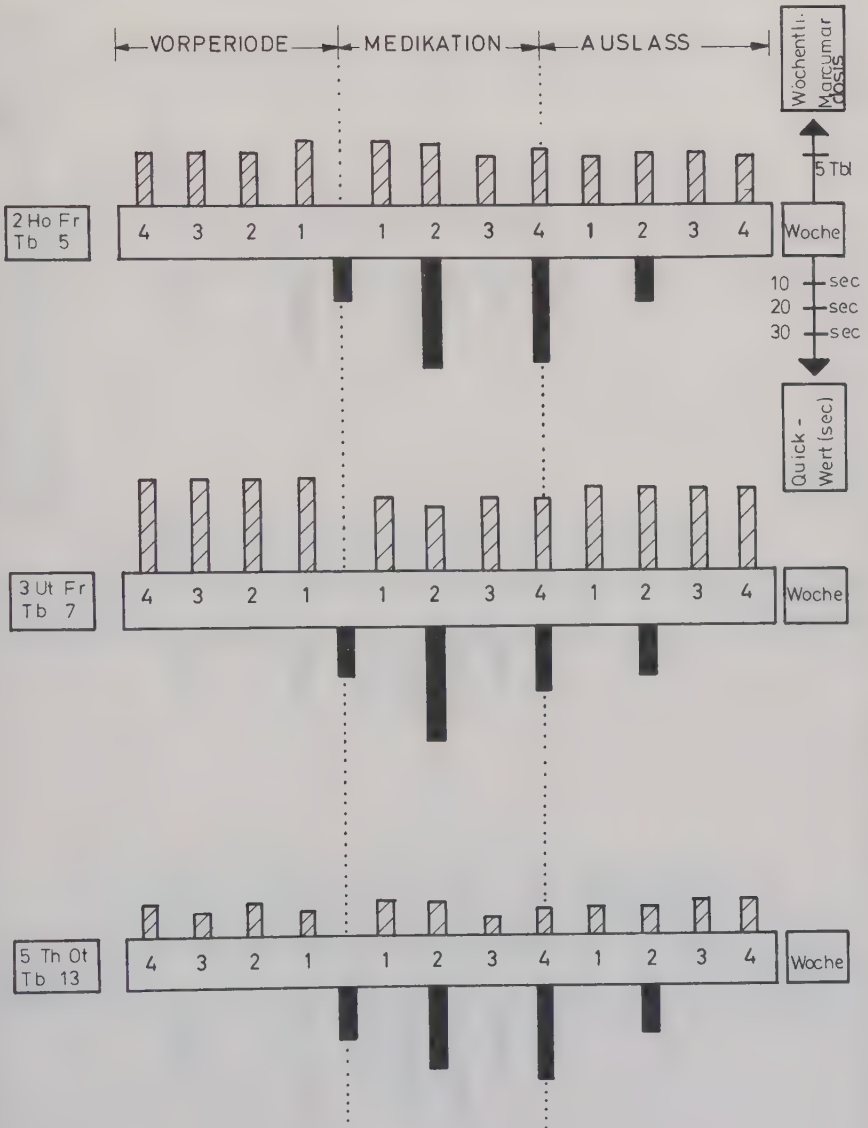


ABBILDUNG 4

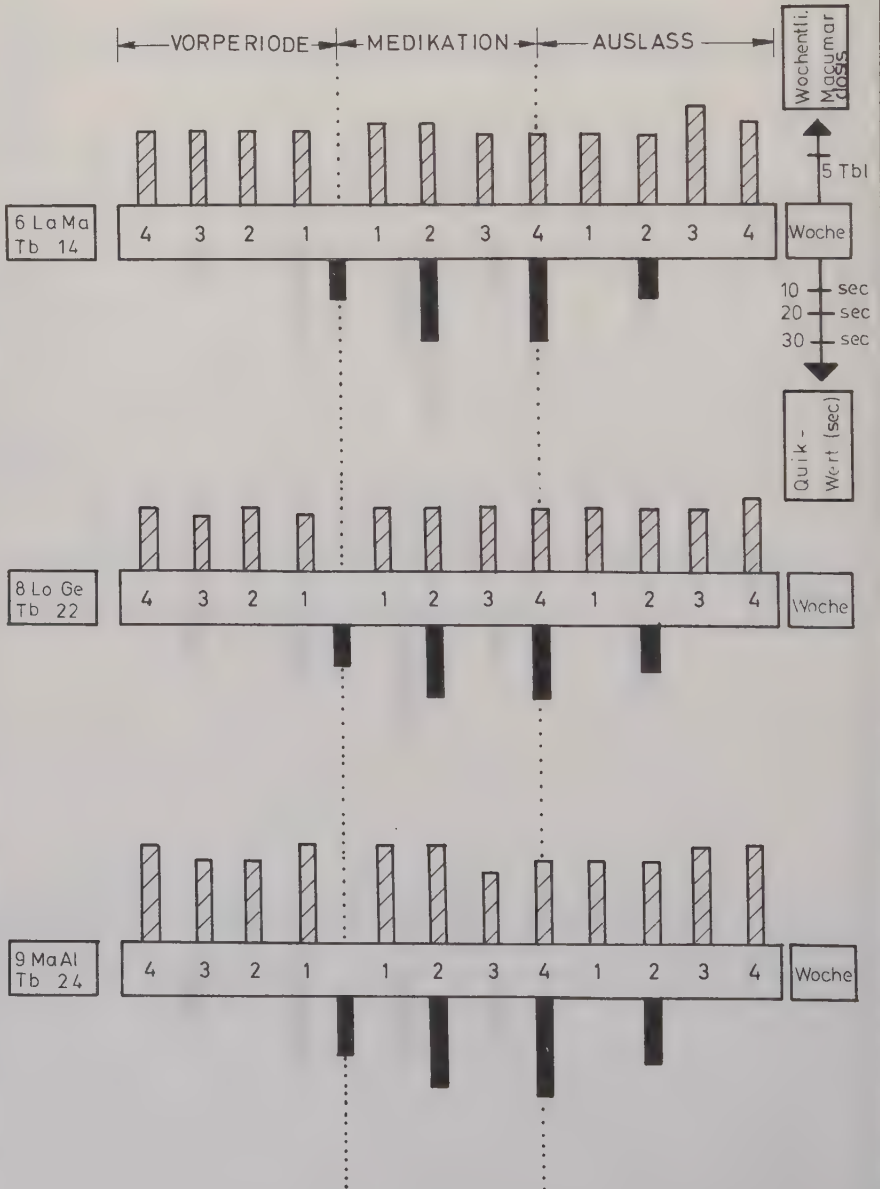
GRUPPE B: PROLIXAN + GAMAQUIL

DOSIS : MARCUMAR + PROLIXAN + GAMAQUIL



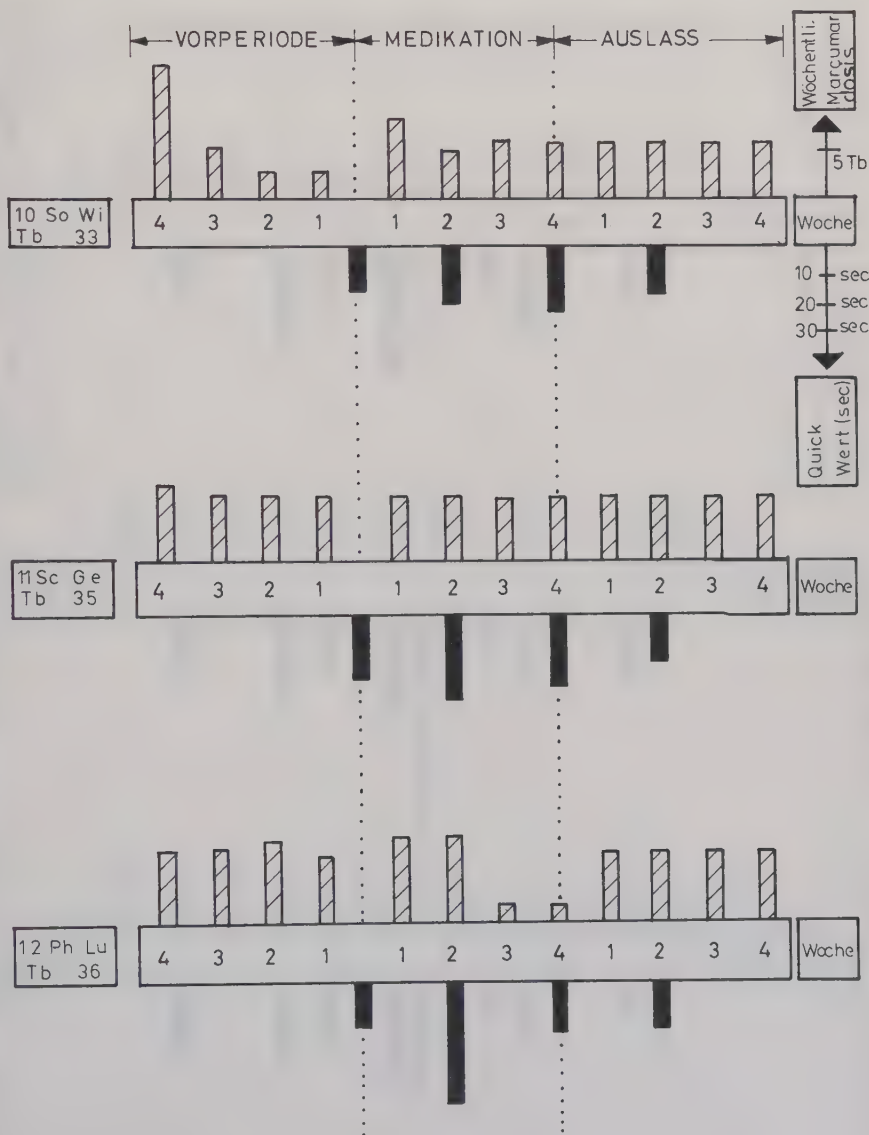
AB B I L D U N G 5

GRUPPE B : PROLIXAN + GAMAQUIL
DOSIS : MARCUMAR + PROLIXAN + GAMAQUIL



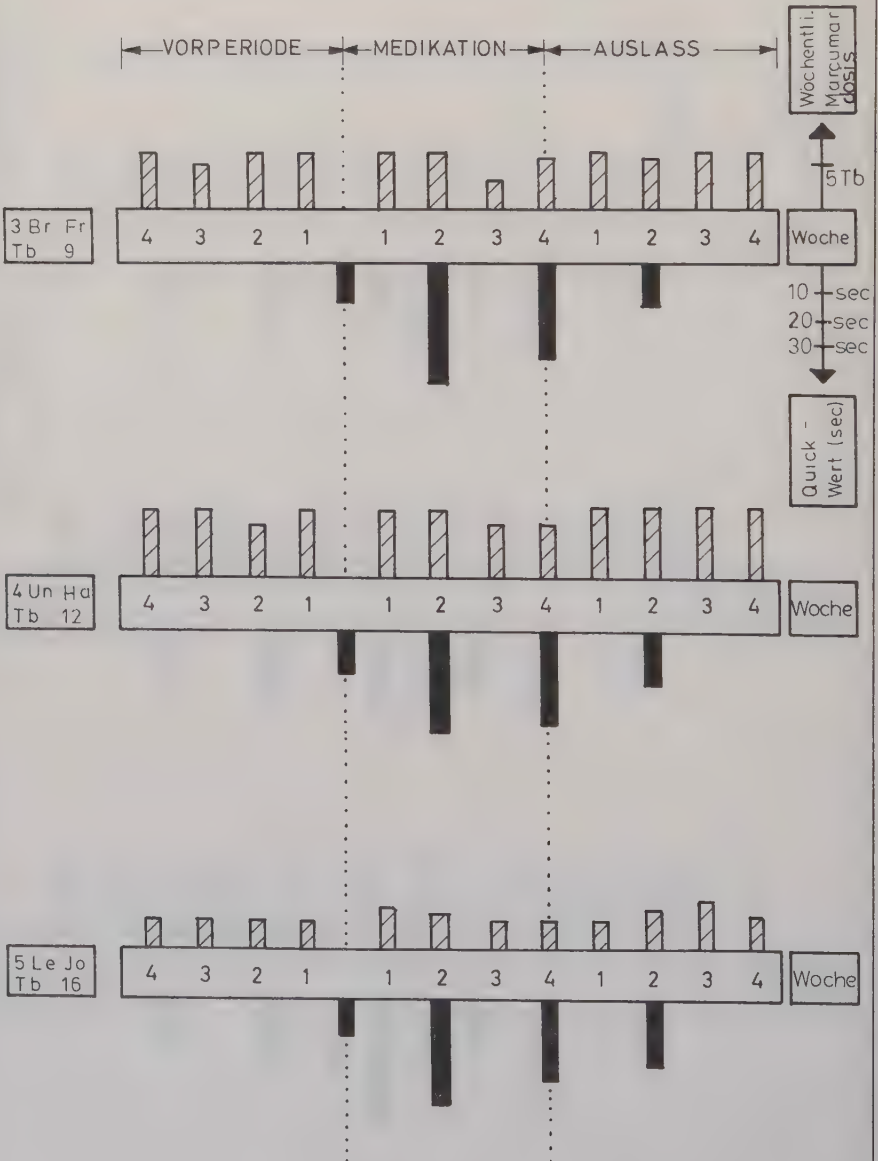
A B B I L D U N G 6

GRUPPE B : PROLIXAN + GAMAQUIL
 DOSIS : MARCUMAR + PROLIXAN + GAMAQUIL



A B B I L D U N G 7

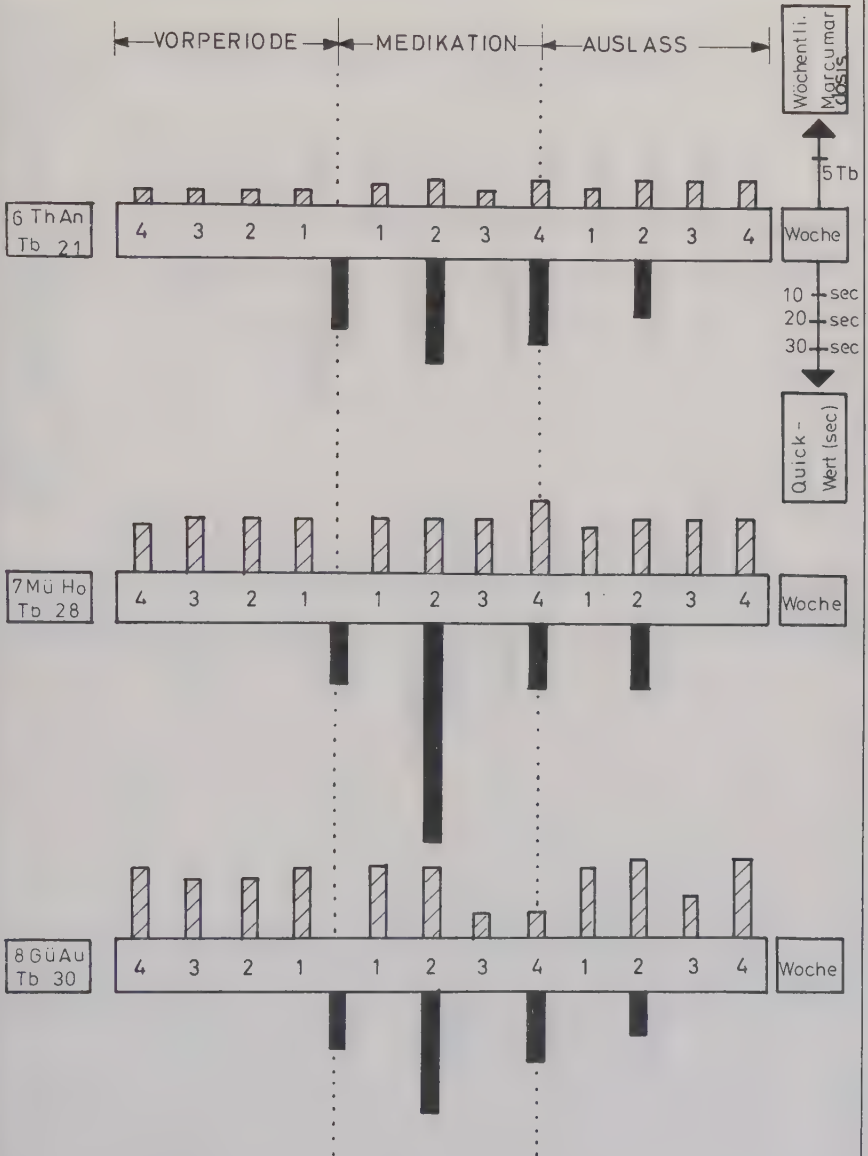
GRUPPE C : PROLIXAN + PROPOXYPHEN
 DOSIS : MARCUMAR + PROLIXAN + PROPOXYPHEN



A B B I L D U N G 8

GRUPPE C : PROLIXAN + PROPOXYPHEN

DOSIS : MARCUMAR + PROLIXAN + PROPOXYPHEN



A B B I L D U N G 9

GRUPPE C : PROLIXAN + PROPOXYPHEN
 DOSIS : MARCUMAR + PROLIXAN + PROPOXYPHEN

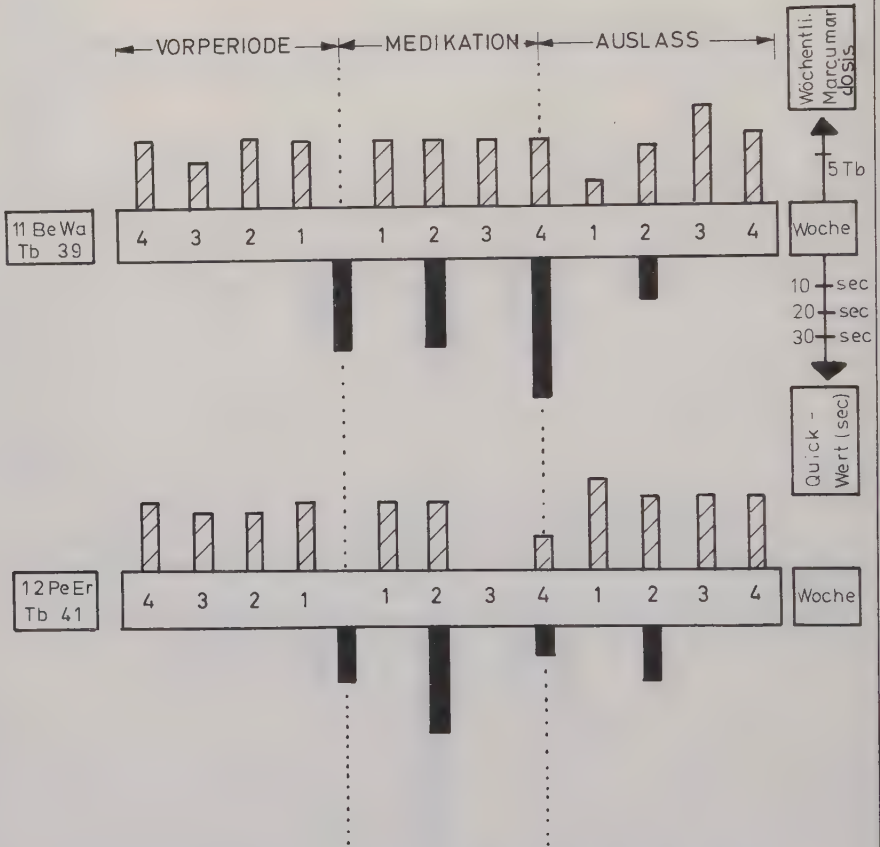


ABBILDUNG 10

GRUPPE D : PLACEBO
DOSIS : MARCUMAR + PLACEBO

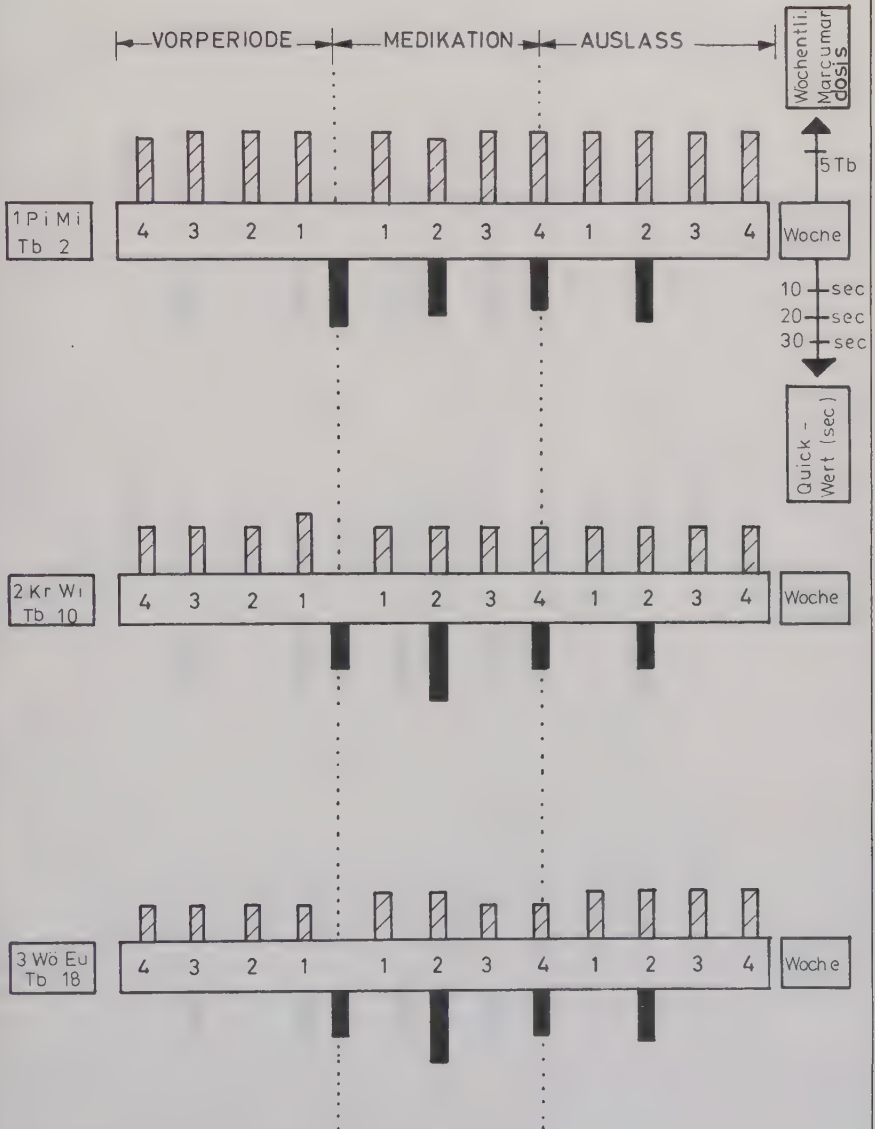
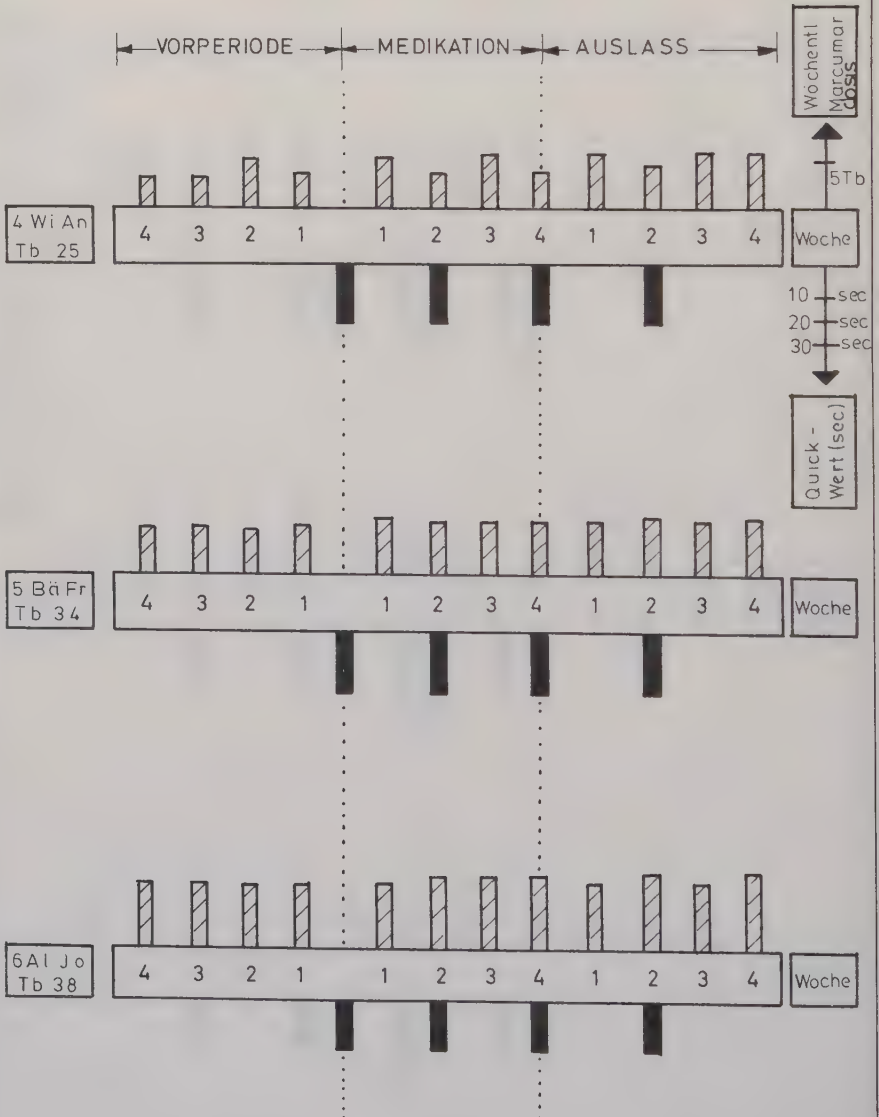


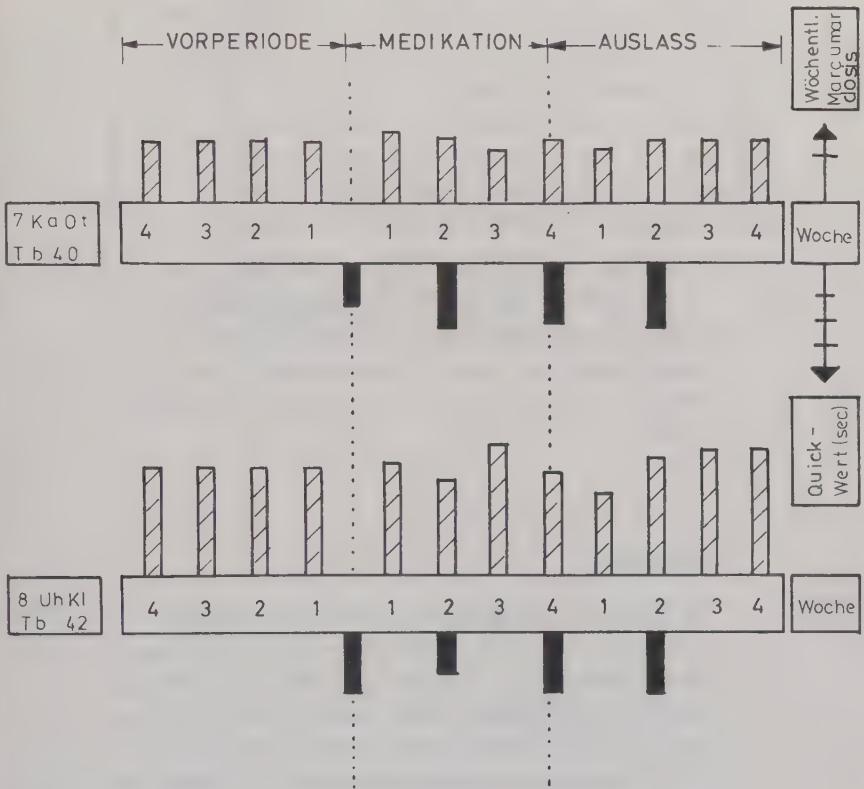
ABBILDUNG 11

GRUPPE D : PLACEBO
DOSIS : MARCUMAR + PLACEBO



A B B I L D U N G 12

GRUPPE D : PLACEBO
DOSIS : MARCUMAR + PLACEBO



Behandlung	Anz. d. Pat.	Patienten mit Reduktion	Tab.Nr.
A	8	2	1, 26
B	9	3	7, 24, 33, 36
C	8	4	9, 12, 28, 30
D	9	0	

Obwohl sich auch hier der Eindruck aufdrängt, daß sich anhand der Häufigkeiten die Behandlungsgruppen von der Placebo-Gruppe unterscheiden, verfehlt ein statistischer Test knapp die konventionelle 5 %-Schranke ($0.10 \geq P \geq 0.05$; Fishers genaue Wahrscheinlichkeit).

4. Meßwerte

Für Daten mit genügendem Informationsgehalt wurden Mittelwerte berechnet. Ferner wurde mittels Kovarianzanalyse getestet, ob sich die vier Versuchsgruppen voneinander unterscheiden, wobei etwaige Unterschiede bezüglich der Ausgangslage durch Einbezug der Werte dieses Zeitpunktes als Kovariate ausgeglichen wurden. Bei einem ersten Analysengang wurden noch einige Ausreißer durch graphische Analyse identifiziert. Diese wurden für den zweiten Analysengang - ebenfalls wie die gelegentlich fehlenden Werte - durch den im 1. Rechengang ermittelten "vorhergesagten Wert" ersetzt.

Mittelwerte der (ausreißerkorrigierten) Variablen findet man in Tabelle 4, die Varianzanalysen gesondert im Anhang. Die Ergebnisse sämtlicher Tests wurden übersichtlich in Tabelle 5 dargestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden als Kontraste bezeichnet und in der üblichen Weise - falls signifikant - durch Sterne charakterisiert. Die F-Werte bezeichnen den Global-Test auf Unterschied zwischen den Gruppen. Die sechs Einzelvergleiche wurden mittels Dunns multiplem Vergleich (Bonferroni t- Statistik) auf statistisch bedeutsamen Unterschied getestet.

Tabelle 4

Mittelwerte der vier Behandlungsgruppen nach
Zeitpunkt und Variable aufgeschlüsselt

Test	Beh. Gr.	Anz. der Pat.	Zeitpunkt			
			1	2	3	4
1) Thromboplastinzeit ¹⁾	1	8	18.08	38.54	32.05	19.03
	2	9	18.20	35.04	29.54	18.71
	3	9	16.97	43.53	30.66	18.34
	4	8	19.46	21.49	19.76	20.84
2) Partielle Thromboplastinzeit	1	8	80.75	119.13	102.63	72.75
	2	9	73.00	96.33	92.00	65.78
	3	9	81.11	111.22	86.78	65.38
	4	8	79.63	93.25	80.00	79.00
3) Thrombinzeit	1	8	14.91	13.66	15.45	15.30
	2	9	14.29	15.09	13.90	15.50
	3	9	15.92	15.10	15.92	15.64
	4	8	14.55	15.78	15.40	15.13
4) Rekalkifizierungszeit	1	8	186.63	300.63	280.50	181.00
	2	9	157.11	227.67	230.56	181.89
	3	9	178.44	249.33	203.33	165.36
	4	8	153.50	173.13	197.88	213.25

Für den 2. Zeitpunkt Thromboplastinzeit seien 34.20
hier die Medianwerte zusätzlich unter Einbe- 33.80
zug der Ausreißer gegeben. Medianwerte sind 39.90
bekanntlich günstiger bei Ausreißerwerten 20.55
als das arithmetische Mittel.

Tabelle 5

Mittelwertsunterschiede, F-Statistiken, t-Statistiken

Test	Zeitpunkt		
	2	3	4
1) <u>Thromboplastinzeit</u>			
F-Wert	9.76**	3.61*	1.11
Kontraste: 1/2	0.20	2.60	1.43
1/3	-3.67	3.67	1.32
1/4	13.88**	9.70	-2.85
2/3	-3.88	1.70	0.98
2/4	13.67**	10.77	-1.87
3/4	17.55**	13.37*	-1.53
2) <u>Partielle Thromboplastinzeit</u>			
F-Wert	2.92	1.86	2.81
Kontraste: 1/2	22.49	10.47	5.64
1/3	7.92	15.85	7.48
1/4	25.83	6.75	-13.92
2/3	-14.57	5.39	1.84
2/4	3.34	12.13	-12.08
3/4	17.91	22.60	-6.44
3) <u>Thrombinzeit</u>			
F-Wert	0.76	1.04	0.05
Kontraste: 1/2	-1.65	1.35	-0.38
1/3	-1.08	-0.15	-0.12
1/4	-2.24	0.09	0.19
2/3	0.57	-1.51	0.26
2/4	-0.59	-1.42	0.45
3/4	-1.16	-0.06	0.07
4) <u>Rekalzifizierungszeit</u>			
F-Wert	5.11**	2.53	2.16
Kontraste: 1/2	70.39	36.19	-5.82
1/3	50.58	73.35	14.41
1/4	124.61**	-6.17	-52.20
2/3	-19.81	37.16	20.23
2/4	54.23	31.00	-31.96
3/4	74.04	67.19	-37.79

Legende zu den Tabellen 6 bis 9

Die folgenden Tabellen 6 bis 9 auf den Seiten 39 bis 42 geben - stellvertretend für die untersuchten Parameter - die erhaltenen Meßwerte der untersuchten Thromboplastinzeit (PT, sec) zu folgenden Zeitpunkten wieder:

- (I) Vor Medikationsbeginn (Vorperiode)
- (II) 2 Wochen nach Medikationsbeginn
- (III) 4 Wochen nach Medikationsbeginn
- (IV) 6 Wochen nach Medikationsbeginn
(Auslassversuch)

Tabelle 6

Gruppe: Prolixan

Test: Thromboplastinzelt (PT, sec)

Lfd. Nr.	Name Vorname	Age Tabl. Nr.	I.			II.			III.			IV.		
			Dat.	Pat.	MP	Dat.	Pat.	MP	Dat.	Pat.	MP	Dat.	Pat.	MP
1	Le Fr	65 A ₁	24.I.73	15.8	10.0	9.II.	51	10.1	23.II.	29.2	9.4	9.III.	13.2	9.6
2	Pa Wa	79 A ₁	29.I.	16.5	10.1	12.II.	30.0	10.3	26.II.	24.5	9.7	12.III.	12.6	10.2
3	Ge Ku	61 A ₁₅	30.I.	14.3	10.0	14.II.	34.3	9.8	28.II.	39.6	10.2	13.III.	23.0	9.9
4	Hö Mi	64 A ₁₇	31.I.	15.5	10.1	14.II.	34.1	9.8	28.II.	28.4	10.2	14.III.	16.4	9.9
5	Rö Ge	55 A ₁₀	1.II.	18.9	9.9	15.II.	35.5	9.7	1.III.	42.6	10.1	15.III.	16.5	9.9
6	Bi Ka	55 A ₂₃	1.II.	20.9	9.9	15.II.	23.9	9.7	1.III.	17.1	10.1	16.III.	20.0	9.9
7	Kl Ge	62 A ₂₆	5.II.	26.1	10.5	19.II.	70.0	9.9	5.III.	51.6	9.9	19.III.	24.0	9.9
8	Ge	45 A ₂₀	8.II.	16.6	10.3	22.II.	29.5	9.5	8.III.	23.4	9.8	22.III.	26.5	10.6

Gruppe: Frolivan Gemengil-Kombination

Tabelle 7

Test: Thrombolastinzeit (IT, sec)

Vd. Nr.	Name Vorname	Age	Genol. Nr.	I.		II.		III.		IV.					
				Dat.	Fat.	Dat.	Fat.	Dat.	Pat.	Dat.	Fat.				
1	Ut Pr	59	7	29.I.	19.9	10.1	12.II.	42.2	10.3	26. II.	25.0	9.7	12. III.	20.2	10.2
2	Th Ot	66	13	29.I.	20.2	10.1	12.II.	31.0	10.3	26. II.	48.2	9.7	12. III.	19.0	10.2
3	La Ma	57	P ₁₄	30. I.	14.6	10.0	12.II.	31.3	10.3	26. II.	30.1	9.7	12. III.	14.6	10.2
4	Lo Ge	59	322	1.II. 73	17.9	9.9	15.II.	29.7	9.7	1. III.	26.1	10.1	15. III.	18.6	9.9
5	Ma Al	53	B ₂₄	1.II.	21.5	9.9	15.II.	33.8	9.7	2. III.	35.0	9.7	15. III.	24.1	9.9
6	So	60	B ₃₃	9.II.	13.5	10.1	23.II.	21.5	9.4	9. III.	22.3	9.6	22. III.	19.8	10.6
7	sch Ge	64	335	13.II.	21.3	9.5	27.II.	36.0	10.8	13. III.	29.4	9.9	27. III.	16.9	10.2
8	Ph Tu	70	B ₃₆	15.II.	19.4	9.7	2.III.	48.0	9.7	16. III.	19.8	10.2	12. IV.	19.0	10.8
10	Ho Pr	70	B ₅	24.I.	15.5	10.1	9.III.	41.9	10.1	23. II.	40.0	9.4	9. III.	17.2	10.0

Tabelle 8

Gruppe: Prolixan-Propoxyphen-Kombination

Test: Thromboplastinzeit (PT, sec)

Lfd. Nr.	Name Vorname	Age	Tabl. Nr.	I.			II.			III.			IV.		
				Det.	Pat.	MP	Det.	Pat.	MP	Det.	Pat.	MP	Det.	Pat.	MP
1	Br Fr	69	C ₉	29.I.	16.6	10.1	12. II.	45.3	10.3	26. II.	38.3	9.7	12. III.	18.4	10.2
2	Un Ha	64	C ₁₂	29.I.	16.0	10.1	12. II.	39.9	10.3	26. II.	32.5	9.7	12. III.	18.6	10.2
3	Le Jo	60	C ₁₆	31.I.	14.3	10.1	14. II.73	34.5	9.8	28. II.	35.7	10.2	14. III.	13.0	9.9
4	Th An	68	C ₂₁	1.11. 73	25.4	9.9	15.II.	40.3	9.7	1. III.	29.4	10.1	15. III.	22.1	9.9
5	Gü Au	71	C ₃₀	8. II.	20.2	10.3	22. II.	48.2	9.5	8. III.	27.1	9.8	22. III.	18.2	10.6
6	We	56	C ₃₉	16. II.	34	9.7	1.III.	33	10.1	16. III.	54.8	10.2	30. III.	15.2	9.9
7	Pe E:	66	C ₄₁	19. II.	20.3	9.9	5.II.	39.8	9.9	19. III.	10.3	9.9	30. III.	19.5	9.9
	Mü He	59	C ₂₈	5.II.	23	10.5	19.II.	84	9.9	26. II.	25.4	9.7	12. III.	21.7	10.2
	Ha rr	61	C ₃₁	8.II.	19.1	10.3	22.II.	26.8	9.5	8. III.	22.4	9.8			

Gruppe: Placebo

Tabelle 9

Test: Thromboplastinzeit (TT, sec)

Nr.	Name Vorname	Age Jahr.	Dat.	I.			II.			III.			IV.		
				Lat.	MF	Det.	Lat.	MF	Det.	Lat.	MF	Det.	Lat.	MF	Det.
1	Fi	45	D ₂	24.1. 73	25.7 10.1	9.11.	20.4	10.1	23. 11.	19.5	9.4	9. 11.	22.3	9.6	
2	Kr	70	D ₁₀	29.1.	18.1 10.1	12. 11.	20.2	10.3	19. 11.	20.1	9.9	2. 11.	22.8	9.8	
3	Vo	66	D ₁₈	30.1.	16.3 10.1	14. 11.	26.0	9.8	28. 11.	18.3	10.2	14. 11.	20.1	9.9	
4	Vi	71	D ₂₅	1.11.	22.6	15. 11.	22.7	9.7	1. 11.	22.4	10.1	15. 11.	21.5	9.9	
5	St	61	D ₃₄	13. 11.	20.1	27. 11.	25.2	10.8	13. 11.	18.9	9.9	27. 11.	20.3	10.2	
6	Al	63	D ₃₈	16. 11.	15.7	2. 11.	17.2	9.7	16. 11.	18.7	10.2	30. 11.	18.5	9.9	
7	Ke	51	D ₄₀	16. 11.	17.0	2. 11.	23.0	9.7	16. 11.	19.6	10.2	11. IV.	21.5	10.0	
8	Th	51	D ₄₂	28. 11.	20.2 10.2	14. 11.	17.2	9.9	27. 11.	20.6	10.2	11. IV.	19.7	10.0	

5. Nebenwirkungen der Testmedikation
(mit Ausnahme von Blutungen)

Die Nebenwirkungen der Testmedikation, die nicht die Blutungen betreffen, sind in Tabelle 10 aufgelistet. In den meisten Fällen, in denen Nebenwirkungen beobachtet worden waren, waren auch noch anderweitige Medikamente genommen worden, so daß nicht zu entscheiden ist, ob die beobachteten Erscheinungen auf die Test-Medikation zurückgehen. Auffällig ist die höhere Zahl der Patienten in den drei Gruppen mit der Test-Medikation; jedoch ist der Unterschied wegen der geringen Gesamtzahl der Patienten statistisch kaum abzusichern.

Tabelle 10

NEBENWIRKUNGEN			
Behandlung	Anz. der Pat.	Pat. Nr.	Nebenwirkungen
A	10	15	Unwohlsein, Kopfschmerzen u. Müdigkeit, 3 Tage ausgesetzt
		23	Flecken im Gesicht, Allergie
		26	Starke Müdigkeit, Schwindel
		27	Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Kopf- schmerzen
		32	Hochdruck, Kopfschmerzen
B	12	3	Unwohlsein, Gliederschmerzen
		13	Schwindel
		19	Magenbeschwerden
		22	Druck und Völlegefühl
C	12	4	Magenbeschwerden, Schwindel
		12	Appetitlosigkeit
		30	Ausschlag, Schmerzen in den Beinen, Hochdruck
		31	Magenschmerzen, Brechreiz, Völlegefühl
		37	Magenbeschwerden
D	8	38	Magenbeschwerden

D. Diskussion

Durch die vorliegenden Ergebnisse konnte ein deutlicher Einfluß von Azapropazon bzw. der Kombinationen Azapropazon-Gammaproct und Azapropazon-Propoxyphen auf die Blutgerinnung von Patienten demonstriert werden, die unter Phenprocoumon (Marcumar^R) Antikoagulantien-Dauertherapie stehen. Dies ist offensichtlich mit der gleichzeitigen Gabe von Phenprocoumon eng korreliert, da diese Potenzierung des Phenprocoumon-Effektes bei Patienten der Gruppe D (Placebo) nicht beobachtet wurde.

Nach den Meßwerten dürfte wohl der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und Placebo vor allem für die Thromboplastinzeit gesichert sein (Zeitpunkt 2, Tabelle 4). Ein Hinweis auf einen Unterschied der 1. und 4. Versuchsgruppe besteht auch bei der Rekalkifizierungszeit (Zeitpunkt 2, Tabelle 4).

Die Unterschiede in der Thromboplastinzeit zum Zeitpunkt 2 wurden noch einmal mit einem nichtparametrischen Test (Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben) analysiert, wobei die ursprünglichen Ausreißerwerte mit einbezogen wurden. Auch hierbei ergaben sich gesicherte Unterschiede zur Placebo-Gruppe ($P < 0.01$).

Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen wie auch Unterschiede in den anderen Variablen konnten statistisch nicht gesichert werden. Dies mag aber natürlich an der grossen Fehlerbreite der Messungen bzw. an der geringen Zahl von Patienten liegen.

Die Steigerung des Phenprocoumon-Effektes durch die verabreichten Präparate hatte eine Verminderung der Prothrombin-Aktivität zur Folge. So ließ sich bei unseren Patienten bereits nach zweiwöchiger kombinierter Behandlung eine signifikante Zunahme der Thromboplastinzeit feststellen. Diese Gerinnungszeitverlängerung fand sich in ähnlicher Weise bei den Bestimmungen der partiellen Thromboplastinzeit und der Rekalzifizierungszeit, die ihrerseits partielle Teile des Gerinnungssystems erfassen.

Kürzere Zeitspannen zwischen den Meßtagen wären hier angebracht gewesen, jedoch war dies praktisch nicht möglich.

Diese unerwünschte Eigenschaft, nämlich das Vermögen von Azapropazon auf die Pharmakokinetik von Phenprocoumon einzuwirken, hängt wahrscheinlich mit seiner eigenen Kinetik im Organismus eng zusammen. Azapropazon wird in hohem Maße metabolisiert und kann, vermutlich durch die Inanspruchnahme von Lebermikrosomen für seinen eigenen Stoffwechsel, deren Enzyme blockieren oder aktivieren, so daß die Kinetik von Stoffen mit ähnlichen enzymatischen Anforderungen in Mitleidenschaft gezogen wird.

In jedem Fall empfiehlt es sich, bei einer differentiellen Nebenmedikation häufiger Gerinnungskontrollen unter Einschluß von Gesamtgerinnungsbestimmungen vorzunehmen.

Statistisch ließen sich die einzelnen Präparate in Bezug auf Nebenwirkungen und Steigerung des Phenprocoumoneffektes nicht signifikant unterscheiden. Sie hatten alle ungefähr dieselben Effekte (Tabelle 10). Jedoch traten bei Patienten der 3. Gruppe (Azapropazon-Propoxyphen-Kombination) klinisch

die meisten Nebenwirkungen auf. In dieser Gruppe mußte der Versuch bei einem Patienten abgebrochen werden, weil ein *ulcus ventriculi* auftrat.

Die in der Tabelle 10 aufgeführte Magenintoleranz ist wohl die Nebenwirkung, die bei der Therapie mit Antirheumatika am häufigsten beobachtet wird. Sie tritt klinisch mit Beschwerden in Erscheinung, die von einer einfachen Schleimhautreizung bis zum typischen *Ulcus, u.U.* mit Blutung, reichen. Schon die Tatsache, daß Magenbeschwerden in einem relativ hohen Prozentsatz ausnahmslos bei allen Antirheumatika vorkommen, spricht dafür, daß diese Nebenwirkung mit den spezifischen Eigenschaften dieser Pharmaka verknüpft ist.

Nebenwirkungen infolge Allergisierung dürften bei kombinierter Behandlung mit Phenprocoumon und Azapropazon kaum häufiger vorkommen als bei anderen Arzneimittelgruppen. So wurden bei Patient Nr. 23 "Flecken im Gesicht" und bei Patient Nr. 30 "Ausschlag" beobachtet (Tabelle 10).

Außerdem traten ohne Differenzierung der Stärke bei ca. 17 % der Patienten (ähnliche Prozentzahl wie bei den Magenbeschwerden) kleinere Blutungszwischenfälle wie z.B. Mikrohämaturie und Nasenblutungen (Tabelle 3), die durch eine Reduzierung der Marcumardosis behoben wurden, auf.

Diese Blutungsneigung kann aber auch ohne Nebenmedikation auftreten, da die Patienten unter Phenprocoumon Antikoagulantien-Dauertherapie stehen und diese Patienten immer blutungsgefährdet sind. Dies zeigt sich z.B. in der Vorperiode, wo auch schon leichte Blutungen auftraten.

Diese Blutungen müssen also von den Nebenwirkungen getrennt betrachtet werden, da sich letzten Endes pathogenetisch mit der therapeutisch erwünschten Hauptwirkung (Gerinnungshemmung) zusammenhängen. (9). Außerdem muß differenziert werden zwischen Blutungen durch Antikoagulantien und Blutungen, die unter Antikoagulantien auftreten. Hierbei ist zu bedenken, daß die Blutungen in vielen Fällen nicht aus einem intakten Organbezirk heraus erfolgen, sondern aus pathologisch veränderten Gefäßgebieten. Nach verlässlichen Untersuchungen (25) stellen derartige Hämorrhagien etwa $\frac{2}{3}$ aller Antikoagulantienblutungen dar.

Außerdem sind diese Prozentzahlen mit Angaben der Literatur über die Frequenz leichter Blutungszwischenfälle unter Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien vergleichbar:

Deutsch und Fischer (4) beobachteten in rd. 130 Behandlungsjahren 20 Blutungen (15 Blutungen in 100 Behandlungsjahren), von denen 3 gefährlich waren (2 Magenblutungen, 1 retroplazentare Blutung).

Goossens (7) berichtet über leichte Blutungen bei 26 von 115 Patienten (23 %), die prophylaktisch über Jahre wegen arterieller Durchblutungsstörungen mit Phenprocoumon behandelt wurden. Nach Hartert und Lasch (8) lagen bei 15,4 % von 337 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten leichte Blutungen vor. Zu 33 leichten Blutungszwischenfällen kam es nach dem Erfahrungsbericht von Scharpff (26) in 104 Behandlungsjahren (32 Blutungen in 100 Behandlungsjahren). Schulz (28) berichtet über 7 leichte Blutungen in 100 Behandlungsjahren, und Owren (21) beobachtet bei Anwendung von Quick-Kontrollen sogar 140 Blutungen in 100 Behandlungsjahren. Unter Verwendung des Thrombotests konnte

der letzterwähnte Autor nur mehr 0,7 Blutungen in 100 Behandlungsjahren verzeichnen. Eine gewisse Diskrepanz, die zwischen einigen der hier erwähnten Angaben und unseren Werten besteht, dürfte ihre Erklärung in verschiedenen Umständen finden, auf die besonders Renk und Stoll (24) hingewiesen haben:

- 1.) Das Ausmaß und die Bedeutung einer Blutung werden oft unterschiedlich bewertet.
- 2.) Vermehrte Schwankungen der Gerinnungsaktivität innerhalb und außerhalb des therapeutischen Bereichs, die oft unvermeidlich sind, können zu einer erhöhten Blutungsinzidenz führen.
- 3.) Die zur Therapiekontrolle gebräuchlichen Modifikationen des Quick-Tests und allfällige Unregelmäßigkeiten in deren Handhabung können zu einer falschen Einschätzung des Blutungsrisikos führen.
- 4.) Die Gefährdung eines Patienten kann je nach Alter, Geschlecht und Prognose verschieden sein und hängt auch von mitunter nicht diagnostizierten Begleitkrankheiten ab.
- 5.) Schließlich dürften auch subjektive Momente in der Beurteilung eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen, wie dies aus einer Doppelblinduntersuchung von Seaman et al. (30) hervorgeht. Hierbei wurde eine beträchtlich höhere Zahl hämorrhagischer Zwischenfälle in einer mit Placebo behandelten Patientengruppe registriert als in einer unbehandelten Kontrollgruppe.
- 6.) Bezüglich der Verwertbarkeit von Patientenangaben, besonders bei in Ambulanzen durchgeführten Untersuchungen,

muß man die Frage nach der Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme stellen. Die Quote der Unzuverlässigen ist hier sehr hoch. Prinzipiell besteht in erster Linie die Möglichkeit, daß die Patienten ein neues, ihnen unbekanntes Mittel nicht einnehmen, dies aber nicht zugeben. Daraus würde in unserem Fall eine mögliche Azapropazon-Einsparung als Ergebnis resultieren. Wir konnten nur die allergrößten Unregelmäßigkeiten in der Tabletteneinnahme aufdecken. Wir ließen uns nach der 2. Medikationsperiode die Kapselbehälter zurückgeben und überprüften die restliche Tablettenzahl.

Bei diesem Problem kann nur die beaufsichtigte Tabletteneinnahme von z.B. stationären Patienten Abhilfe schaffen.

Für die Therapie mit Azapropazonpräparaten ist festzustellen, daß auf jeden Fall die kombinierte Behandlung mit Phenprocoumon gerechtfertigt ist. Die Gerinnungszeiten der Patienten sollten aber sorgfältig kontrolliert werden, da ein Phenprocoumonsparender Effekt beobachtet wurde. Man sollte dem reinen Azapropazon den Vorzug geben, da bei Azapropazon-Propoxyphen die meisten Zwischenfälle beobachtet wurden. Eine 14-tägige Routinebestimmung der Quickwerte trägt unseren klinischen Befunden nicht Rechnung. Zweibis dreimalige Wiederholungen der Kontrollen im gleichen Zeitraum sind unbedingt erforderlich.

Bedrohliche Komplikationen, wie z.B. schwere Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, müssen mit Phenprocoumon-Umdosierung oder Absetzen des Azapropazonpräparates kompensiert werden.

Hierbei ist zu berücksichtigen, daß eine Inaktivierung der Gerinnungshemmung wegen möglicherweise noch in Resorption begriffenen Cumarinderivaten sich über Tage hinziehen kann.

Legende zu den Abbildungen 13 bis 16:

Die folgenden Abbildungen auf den Seiten 53 bis 56 zeigen einen graphischen Vergleich der Mittelwerte zwischen der Behandlungsgruppe A (Azapropazon + Phenprocoumon) und der Behandlungsgruppe D (Placebo + Phenprocoumon).

Reihenfolge:

Abbildung 13: Thromboplastinzeit (PT, sec)

Abbildung 14: Partielle Thromboplastinzeit (PTT, sec)

Abbildung 15: Thrombinzeit (Thr., sec)

Abbildung 16: Rekalzifizierungszeit (Rec, sec)

ABBILDUNG 13

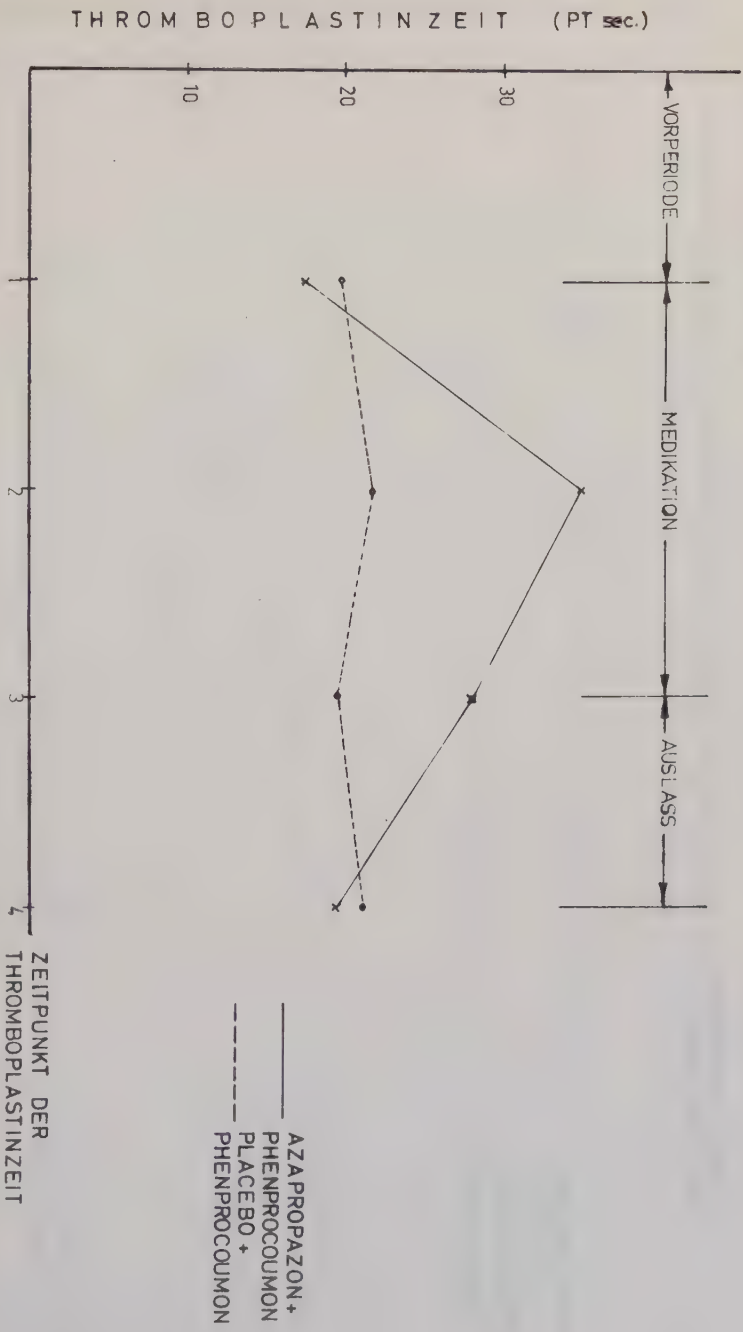


ABBILDUNG 14

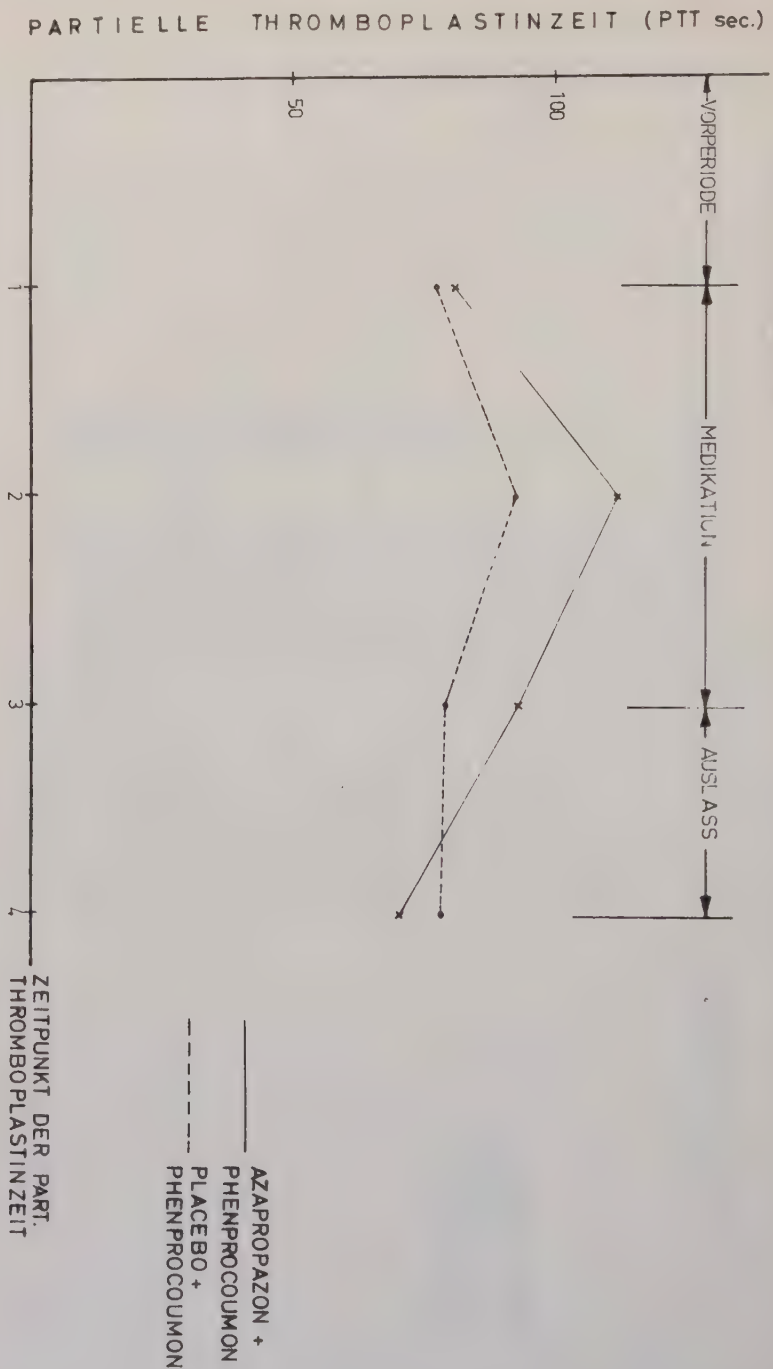
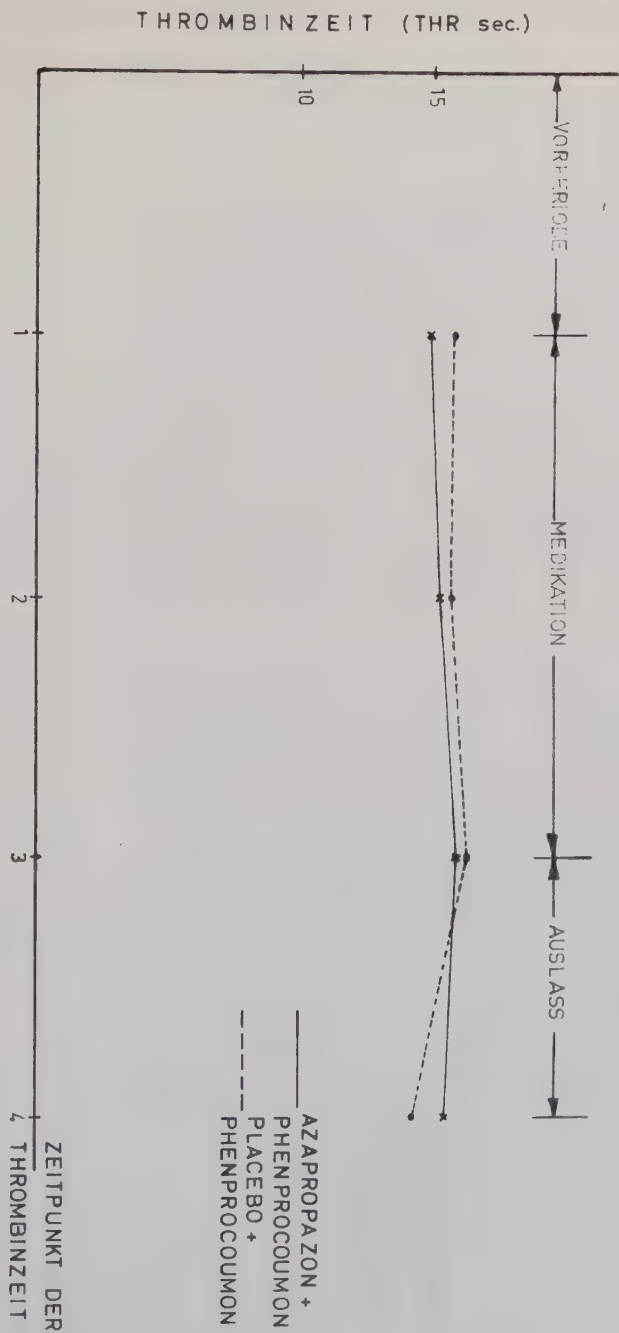


ABBILDUNG 15



REKALZIFIZIERUNGSZEIT (REC sec.)

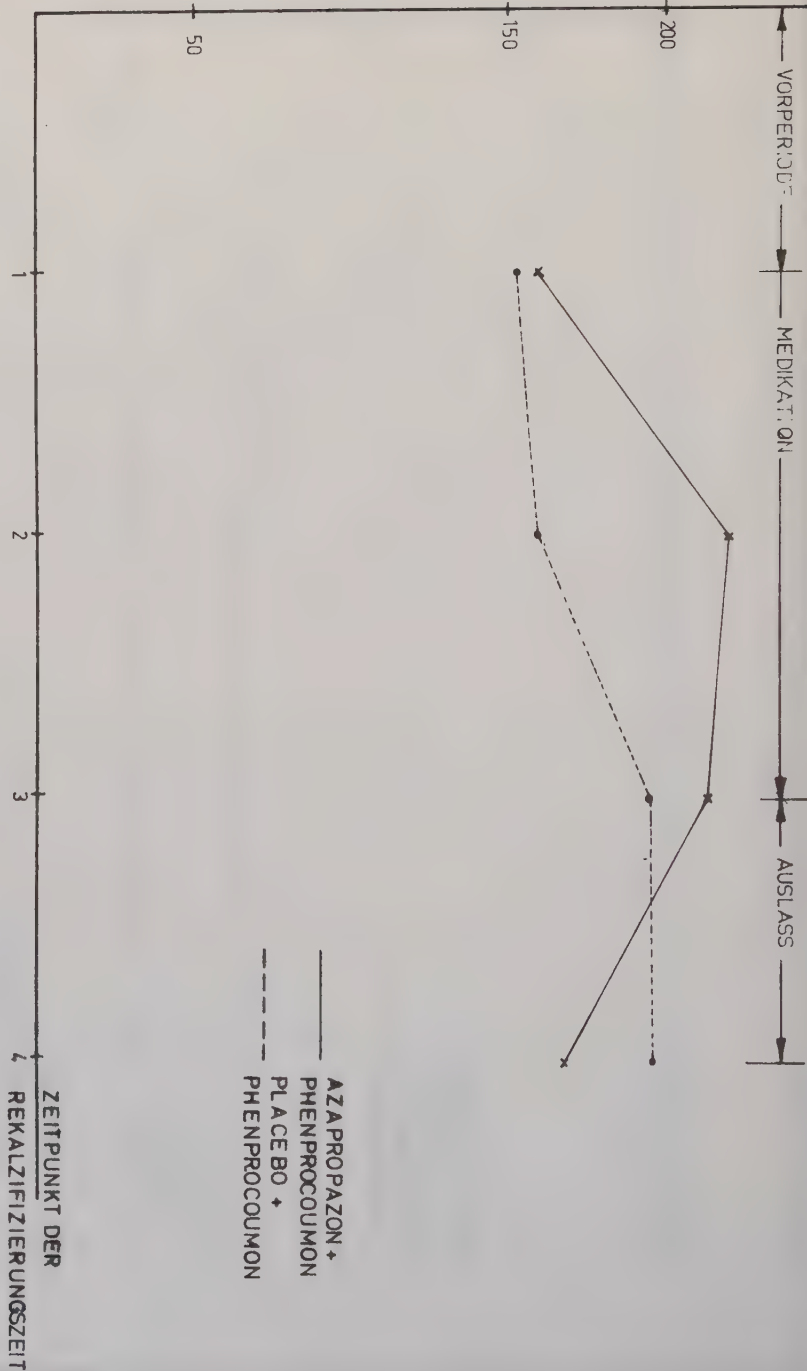


ABBILDUNG 16

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. In einem kontrollierten prospektiven Blindversuch wurde der Einfluß des Antirheumaticums Azapropazon (Prolixan^R) und der Kombinationen Azapropazon - Gamaquil und Azapropazon - Propoxyphen auf das Blutgerinnungssystem von Patienten unter peroraler Antikoagulantientherapie mit Phenprocoumon (Marcumar^R) untersucht. Dabei wurden die Thromboplastinzeit, die partielle Thromboplastinzeit, die Thrombinzeit und die Recalzifizierungszeit kontrolliert. Als Kontrolle wurde eine Gruppe von Patienten, die ebenfalls unter Phenprocoumondauertherapie standen, aber nur Placebo erhielten herangezogen. Alle Patienten litten an obliterierender Arterio-pathie, vorwiegend der Extremitäten.
2. Die verabreichten Präparate hatten eine Steigerung des Phenprocoumon-Effektes zur Folge. So ließ sich bei den Patienten bereits nach zweiwöchiger kombinierter Behandlung eine signifikante Zunahme der Thromboplastinzeit feststellen. Diese Gerinnungszeitverlängerung fand sich in einer ähnlichen Weise auch bei den Bestimmungen der partiellen Thromboplastinzeit und der Recalzifizierungszeit, nicht jedoch bei der Thrombinzeit (siehe Abb. 15).
3. Deutlich unterschieden sich die Medikationsgruppen von der Placebogruppe bezüglich der klinisch beobachteten Symptome. Versuchsabbrüche durch Blutungen, Blutungsneigungen oder die Notwendigkeit von Phenprocoumonreduzierungen kamen in der Placebogruppe nicht vor.

Die wichtigsten Ergebnisse sind im Folgenden kurz zusammengefaßt.

- a) Ausfälle durch Blutungen
- b) Blutungsneigungen
- c) Phenprocoumonreduktion

	Ausfälle durch Blutungen	Blutungsneigungen	Phenprocoumonreduktion	Summe der Gerinnungsereignisse
Azapropazon	1	2	2	5
Aza. + Gammaquil	-	1	3	4
Aza. + Propoxyphen	1	2	4	7
Placebo	-	-	-	-

Von den untersuchten Präparaten zeigte sich Azapropazon + Propoxyphen am meisten von Nebenwirkungen dieser Art belastet.

4. Für die gleichzeitige Therapie mit Azapropazon und Phenprocoumon ist festzustellen, daß die kombinierte Behandlung mit Phenprocoumon (Marcumar^R) möglich ist. Die Gerinnungszeiten der Patienten müssen aber häufiger kontrolliert werden, da ein phenprocoumonpotenzierender Effekt bei allen

Präparaten beobachtet wurde. Man sollte dem reinen Azapropazon (Prolixan^R) den Vorzug geben, da sich hier am wenigsten Nebenwirkungen zeigten. Kombinationen mit den untersuchten Präparaten oder anderen Antirheumatica mit bekannter Interaction auf das Blutungssystem sind zu vermeiden. Eine 14tägige Routinebestimmung der Quickwerte reicht nicht aus, sondern muß häufiger stattfinden. Hierdurch kann eine Überdosierung und damit ein Herausraten aus dem therapeutischen Bereich vermieden werden. Ein solcher Effekt kann entweder durch Phenprocoumonreduzierung oder Reduzierung des Antirheumaticums vermieden werden.

F. Literaturverzeichnis
=====

1. Biggs, R., u. R.G. Mac Farlane: Human Blood Coagulation and its Disorders, Blackwell Sc Publications Oxford, 183, 1962
2. Bourgain R., Todd M., Symons C., Herzig L., Wrigt J.: A comparative study of Marcumar, Tromexan and Dicumarol. Schweiz. med. Wschr. 29, 820, 1954
3. Campbell H.A., Link K.P.: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. J. biol. Chem. 138, 21, 1941
4. Deutsch, E., Fischer, M.: Bericht über das erste Jahr der Tätigkeit des Wiener Thrombosedienst. In Zuckschwerdt L., Thies H.A.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Anti-koagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, 81 - 88
5. Estler, C.J.: Phamakologie für Zahnmediziner. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1974, S. 144
6. Goding L.A., West B.D.: Synthesis and Relative Urinary Excretion Rates of the Enantiomers of Warfarin - 4 - ¹⁴C and Phenprocoumon 2 - ¹⁴C 1. Med. Chem. 12, 517, 1969
7. Goossens, N.: Antikoagulantien-Langzeitbehandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen; in Zuckschwerdt L., Thies H.A.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, 53 - 59

8. Hartert, H., Lasch H.G.: Erfahrungsbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg; in Zuckschwerdt L., Thies H.A.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, 101 - 102
9. Jaenecke, J.: Antikoagulantien - und Fibrinolysetherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971, S. 49, S. 44, S. 37, S. 112
10. Kazmier F.J., Spittell J.A. Jr., Thompson J.J.Hr., Owren C.A. Jr.: Effect of Oral Anticoagulation on Factors VII, IX, X and II. Arch. intern. Med. 115, 667, 1965
11. Kiesewetter E.: Klinische Ergebnisse mit der neuen antiphlogistisch wirkenden Substanz Azapropazon. Wien. Med. Woch. 44: 941 - 943 (1968)
12. Koller F.: Klinische Beurteilung der Anticoagulantien. Internist 10, 8, 1969
13. Koppers H.B.: Gerinnungsphysiologischer und klinischer Vergleich der Antikoagulantien Warfarin und Phenprocoumon. Med. Diss. München 1972, S. 16
14. Kuschinsky, G., Lüllmann H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972, S. 80, 81
15. Langdell R.D., Wagner R.H., Brinkhous K.M.: Effect of Antihemophilic Factors on One-Stage Clotting Test. J. lab. clin. Med. 41, 637, 1953

16. Loeliger E.A., van der Esch B., Mattern M.J., den Brabander A.S.A.: Behaviour of Factors II, VII, IX and X during Long Term Treatment with Coumarin. Thromb. Diath. haemorrh. 9, 74, 1963
17. Marx R.: Wirkung und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendung von Cumarin- und Indandionderivaten; in Zuckschwerdt L., Thies H.A.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, 11 - 20
18. Miale J.B.: Routine Evaluation of Bleeding Tendency in Surgical Patients. J. Amer. med. Ass. 185, 752, 1963
19. Nören J., Quick A.J.: Effect of warfarin, ethylbiscoumate and phenindione on the factors of the prothrombin complex. J. lab. clin. Med. 61, 302, 1963
20. Nye S.W., Graham J.B., Brinkhous K.M.: The Partial Thromboplastin Time as a Screening Test for the Detection of latent Bleeders. Amer. J. med. Sci. 243, 279, 1962
21. Owren P.A.: Report on long term therapy with Anticoagulants; in Zuckschwerdt L., Thies H.A.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. K.F. Schattauer, Stuttgart 1965, 131 - 132
22. Proctor R.R., Rapaport S.J.: The Partial Thromboplastin Time with Kaolin. Amer. J. clin. Path. 36, 216, 1961
23. Quick A.J.: The prothrombin in hemophilia and in obstructive Jaundice. J. biol. Chem. 109, 73, 1935
24. Renk E., Stoll W.G.: Orale Antikoagulantien. Progr. Drug Res. Birkhäuser, Basel, 11, 226, 1968

25. Roos J.: Organisation und Erfahrungen des holländischen Thrombosedienstes. Z. ges. inn. Med. 21 (1966), S. 212 - 215
26. Scharpff E.: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Praxis; in Zuckschwerdt L., Thies H.A.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, S. 165 - 166
27. Schettler, G.: Innere Medizin, Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972, S. 148 - 151
28. Schultz H.J.: Antikoagulantien - Langzeitbehandlung in der ambulanten Praxis; in Zuckschwerdt L., Thies H.A.: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. F.K. Schattauer, Stuttgart 1965, 167 - 169
29. Schmutzler, R.: Indikation und praktische Durchführung der thrombolytischen Therapie; in Zuckschwerdt, L.; Thies, H.A.: Experimentelle und therapeutische Fibrinolyse. F.K. Schattauer, Stuttgart 1963, S. 13
30. Seaman A.J., Griswold H.E., Reaume R.B., Ritzman L.W.: Prophylactic Anticoagulant Therapy for Coronary Artery Disease. J. amer. med. Ass. 189, 183, 1964
31. Seiler K., Duchert F.: Properties of 3 (phenylpropyl) - 4 - oxycumarin (Marcumar^R) in the Plasma when tested in normal cases and under the influence of drugs. Thromb. Diath. haemorrh. (Stuttgart) 19, 389, 1968
32. Stamm, H.: Therapeutische Fibrinolyse und Thrombolyse; in Zuckschwerdt, L., Thies, H.A.: Experimentelle und therap. Fibrinolyse. F.K. Schattauer, Stuttgart, 1963, 197 - 201

33. Trobisch, H.: Die Partielle Thromboplastinzeit. In: Laboratoriumsblätter für med. Diagnostik, Hrsg.: Hoechst AG., Abt. Behring-Präparate, 4, 26, 1969
34. Volkner J.: Klinische Erfahrungen mit Azapropazon in der Chirurgie, Med. u. Praxis, 59: 1756 - 1758 (1970)
35. Winkelmann, G.: Die thrombolytische Behandlung der Lungenemboli; in Marx, R.: Thrombose und Emboli. F.K. Schattauer, Stuttgart, 1970, S. 246
36. Witte S.: Konservatives Vorgehen bei arteriellen Verschlüssen; in Marx R.: Thrombose und Emboli. F.K. Schattauer, Stuttgart, 1970, S. 191

G. Lebenslauf

25. April 1946 als Sohn des Zahnarztes
Dr. Karl Fasbender
und seiner Ehefrau Grete, geb. Bruns,
in Gronau geboren.
- 1953 Eintritt in die Volksschule Elze,
Kreis Alfeld
- 1959 Übertritt in das neusprachliche
Gymnasium Christopherus-Schule Elze
- 1969 Reifeprüfung
- 1969 WS Zulassung zum Studium der
Zahnheilkunde
- 1971 SS Zulassung zum Studium der
Humanmedizin
- Februar 1976 Staatsexamen der Zahnheilkunde

